

## RISCU L HEMORAGIC GASTROINTESTINAL ÎN SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE

CLAUDIA HAGIU<sup>1</sup>, RADU HAGIU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Medicală III Cluj Napoca

<sup>2</sup>Institutul Inimii „N. Stăncioiu” Cluj Napoca

### Rezumat

*Medicația antiagregantă este din ce în ce mai mult utilizată ca rezultat al acumulării dovezilor de eficiență în tratamentul și profilaxia secundară în cardiopatia ischemică. Totuși, aceste medicamente au riscuri binecunoscute, cum sunt complicațiile gastrointestinale: ulcerele și hemoragiile digestive. Aceste riscuri pot fi exacerbate prin asocierea altor medicații, cum sunt antiinflamatoarele nesteroidiene, corticoizii și anticoagulantele. Ținând cont de utilizarea crescută și asocierea frecventă a mai multor antiagregante în cardiopatia ischemică și mai ales după implantarea unui stent coronarian, este necesară cunoașterea de către medicul practician, atât a beneficiilor cât și a riscurilor medicației antiagregante. Articolul de față trece în revistă ultimele date privind riscul gastrointestinal al terapiei antiagregante în sindroamele coronariene acute, incidența, mecanismele și tratamentul complicațiilor gastrointestinale ca urmare a terapiei antiagregante.*

**Cuvinte cheie:** antiagregante plachetare, Aspirina, Clopidogrel, hemoragie digestivă, risc.

### GASTROINTESTINAL BLEEDING RISK IN ACUTE CORONARY SYNDROMES

#### Abstract

*The use of antiplatelet therapies continues to increase as a result of accumulation of evidence of benefits in both primary and secondary treatment strategies for cardiovascular disease. These antiplatelet agents, however, have recognizable risks—in particular, gastrointestinal complications such as ulceration and related bleeding. These risks may be further compounded by the use of other adjunctive medications, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, and anticoagulants. Given the high prevalence of antiplatelet therapy in clinical practice, coupled with an increased emphasis on their extended use, especially after implantation of a coronary stent, it is imperative that physicians know the potential benefits and the associated risks of antiplatelet therapy for primary or secondary prevention of cardiac ischemic events. The present article is an overview upon the latest data regarding the gastrointestinal risk of antiplatelet agents in acute coronary syndromes, the incidence and mechanisms, therapeutic approach and management of gastrointestinal complications.*

**Keywords:** antiplatelet therapy, Aspirin, Clopidogrel, gastrointestinal bleeding, risk.

#### Introducere

Medicația antiplachetară stă la baza tratamentului antitrombotic în sindroamele coronariene acute, eficiența ei

având dovezi incontestabile, datorită a numeroase trialuri randomizate [1,2]. În ultimii 10 ani s-au făcut progrese remarcabile în strategia de tratament a sindroamelor coronariene acute, inclusiv în terapia antiplachetară, incluzând dozele folosite, durata tratamentului și folosirea terapiei duale sau triple cu acești agenți [3,4]. Indicația actuală în sindroamele coronariene acute, este de utilizare a

Articol intrat la redacție în data de: 30.12.2009

Acceptat în data de: 07.01.2010

Adresa pentru corespondență: claudiahagiu@yahoo.com

două antiagregante, reprezentate de Aspirină și Clopidogrel, timp de un an de zile post SCA, cu menținerea ulterioară a Aspirinei pe termen lung [1,2]. Deși beneficiile acestora în strategia de tratament din sindroamele coronariene acute și la pacienții la care se efectuează angioplastie coronariană sunt certe, ele au un risc gastrointestinal recunoscut, putând provoca ulceratii și hemoragii. Din aceste considerente, este necesară alegerea agenților antiplachetari conform raportului riscuri/beneficii. În prezent sunt disponibile și au indicație fermă în sindroamele coronariene acute (SCA) două categorii de agenți antiplachetari: Aspirina și tienopiridinele, reprezentate de Ticlopidină, Clopidogrel și, mai nou, de Prasugrel [5]. Hemoragiile majore, cu sau fără necesar de transfuzii, s-au dovedit a fi un factor predictiv independent pentru mortalitatea precoce și tardivă în sindroamele coronariene acute și la pacienții revascularizați percutan [6]. Aceste situații clinice (SCA) implică per se un risc crescut pentru hemoragii gastrointestinale, printr-un cumul de factori: eventuala instabilitate hemodinamică cu hipotensiune, activarea sistemului neuromoral simpatic, hipersecreția gastrică consecutivă și scăderea mecanismelor de apărare, cu posibilitatea apariției ulcerelor de stres.

#### **Incidența și riscul de apariție a hemoragiilor digestive superioare (HDS) în sindroamele coronariene acute SCA**

Ghidurile actuale pentru pacienții cu sindroame coronariene acute cu risc moderat sau crescut, recomandă tratamentul intervențional precoce combinat cu administrarea concomitentă a medicației antitrombotice, respectiv a Aspirinei, Clopidogrelului, heparinelor cu greutate moleculară mică și inhibitorilor de glicoproteină IIb/IIIa.

Incidența hemoragiilor digestive superioare este semnificativ mai crescută față de populația generală datorită însumării mai multor factori: prezența sindromului clinic mai sus menționat; administrarea în majoritatea cazurilor a terapiei antiplachetare duale, la care se adaugă inhibitorii de glicoproteină IIb/IIIa și anticoagulantele; asocierea frecventă a unor alte elemente de risc: istoric de boală ulceroasă sau complicații, antiinflamatoarele nonsteroidiene sau inhibitorii COX-2, vârsta peste 60 ani, tratamentul cu cortizon, dispepsia și refluxul gastroesofagian, infecția cu *Helicobacter pylori*. Conform clasificării GUSTO, hemoragiile severe sunt cele intracraniene sau cele care determină instabilitate hemodinamică și necesită tratament intervențional, hemoragiile moderate sunt cele care necesită transfuzii dar nu se însoțesc de instabilitate hemodinamică, iar cele ușoare nu întrunesc criteriile de mai sus [7]. Rao și colab. au arătat că în sindroamele coronariene acute chiar și hemoragiile ușoare se însoțesc de mortalitate crescută (3,5% - hemoragii ușoare, 5,9% - hemoragii moderate, 25,7% - hemoragii severe) [8]. Explicația rezidă din faptul că hemoragia și anemia secundară reduc aportul de oxigen la nivelul miocardului prin scăderea nivelului hemoglobinei și prin hipoperfuzie. La persoanele sănătoase intervine un

mecanism compensator prin scăderea rezistenței vasculare coronariene, ceea ce explică tolerabilitatea față de nivele scăzute ale hemoglobinei. La pacienții cu sindroame coronariene sau hipertrofie ventriculară stângă, acest mecanism compensator diminuează și apar consecințele aferente [9].

Un mare trial randomizat efectuat pe 13.819 pacienți cu sindroame coronariene acute a analizat rezultatele administrării a trei regimuri antitrombotice asupra ischemiei miocardice și riscului de apariție a hemoragiilor digestive. La acești pacienți s-au administrat fie heparină nefracționată sau enoxaparină plus un inhibitor de glicoproteină IIb/IIIa, fie bivalirudină (agent antitrombotic) plus un inhibitor de glicoproteină IIb/IIIa, sau doar bivalirudină. Ca prim obiectiv s-a urmărit rezultatul asupra ischemiei miocardice (deces, infarct miocardic, necesitatea revascularizării pentru ischemie), iar al doilea obiectiv analizat a fost riscul hemoragiei digestive la acești pacienți. Rata ischemiei la 30 de zile pentru Bivalirudină plus un inhibitor de glicoproteină IIb/IIIa a fost cvasisimilară cu cea pentru regimul care a inclus heparină și inhibitor de glicoproteină IIb/IIIa, 7.7% vs. 7.3%; de asemenea rata hemoragiei a arătat rezultate asemănătoare pentru cele două regimuri, respectiv 5.3% și 5.7%. În schimb, administrarea regimului cu Bivalirudină a arătat o rată similară a ischemiei la 30 de zile, comparativ cu regimul care a inclus heparină și inhibitor de glicoproteină IIb/IIIa (7,8% respectiv 7,3%). În schimb administrarea singulară a Bivalirudinei s-a însoțit de o rată scăzută a HDS, comparativ cu al doilea regim 3.0% vs. 5.7%. Monoterapia cu Bivalirudină s-a însoțit de o rată scăzută și a altor cauze de hemoragie, decât HDS: cele legate de revascularizare, sângerări minore, sau necesar de transfuzii. În schimb rata scăzută a HDS la 30 de zile la pacienții cu SCA cu risc moderat sau înalt, s-a asociat cu mortalitate crescută, infarct miocardic nonfatal și tromboză de stent mai frecvente. Dintre pacienții care au prezentat HDS, 9,6% au decedat în decurs de 35 zile, majoritatea de cauze cardiovasculare (77%) [10].

Riscul absolut individual al aspirinei este scăzut la populația cu risc scăzut, dar el poate crește la subiecții cu factori de risc; de exemplu la vârstnicii peste 70 ani cu antecedente de ulcer, administrarea aspirinei crește riscul cu 10/1000/an [11]. Administrarea Aspirinei în doze mici profilactice cardiac de 75-100 mg/zi, se asociază cu un risc de 2-4 ori mai crescut pentru evenimente gastrointestinale și se poate însoți cu 1-2 cazuri/1000/an de hemoragii intracraniene. Formele enterice de aspirină nu scad rata de sângerări. Factorii de risc pentru apariția hemoragiilor secundare consumului de Aspirină sunt: doza mai mare de 100 mg/zi, vârsta înaintată, istoricul de ulcer sau HDS, administrarea concomitentă de alte antiinflamatorii, Clopidogrel sau warfarină [4].

Un studiu danez a inclus 40 812 pacienți internați cu infarct miocardic, la care s-au administrat diverse regimuri antitrombotice, ca monoterapie, terapie dublă

sau triplă, incluzând: Aspirină, Clopidogrel, antagoniști de vitamina K. Incidența hemoragiilor a fost de 2.6% în grupul tratat cu Aspirină, 4.6% pentru Clopidogrel, 4.3% pentru antivitaminile K, 3.7% pentru combinația Aspirină plus Clopidogrel, 5.1% pentru combinația Aspirină plus antagoniști ai vitaminei K, 12.3% pentru Clopidogrel plus antagoniști ai vitaminei K și 12.0% pentru tripla asociere. Hemoragiile digestive ușoare sau moderate s-au însoțit în 37.9% din cazuri cu recurența infarctului miocardic sau deces, comparativ cu pacienții care nu au prezentat hemoragie digestivă și la care recurența infarctului a fost de 18;4% [12,13].

Deși în studii observaționale și în trialul CAPRIE, hemoragiile digestive au fost mai reduse în cazul Clopidogrelului decât al Aspirinei, riscul gastrointestinal al tienopiridinelor nu este zero [14]. La pacienții cu antecedente de hemoragie digestivă tratați cu Clopidogrel timp de 1 an, recurența hemoragiei este de până la 9%. Un trial prospectiv dublu orb, randomizat, care a comparat Clopidogrelul plus Esomeprazol, cu Aspirina plus Esomeprazol, la pacienții cu hemoragie digestivă recentă, a demonstrat o rată semnificativ mai mare de complicații gastrointestinale la 1 an în grupul Clopidogrel (8,6 vs. 0,7%) [15]. Totuși, rata apariției hemoragiilor, este cea mai ridicată în primul an de utilizare, pentru ca apoi să scadă [4].

Clopidogrelul nu este așadar indicat ca alternativă la Aspirină, la pacienții cardiaci cu hemoragii digestive în antecedente. Totuși, în cazul pacienților cu sindroame coronariene acute și intoleranță la Aspirină, Clopidogrelul are indicație de rang I conform American College of Cardiology (ACC) și American Heart Association (AHA), în special datorită rezultatelor trialului Caprie [14]. Prasugrelul, o tienopiridină recent introdusă, are un efect antiagregant mai potent decât Clopidogrelul, trialul TRITON-TIMI 38 demonstrând o reducere a evenimentelor ischemice la pacienții supuși angioplastiei coronariene percutane și a infarctelor miocardice nonfatale [16]. Aceste efecte benefice pentru evenimentele cardiovasculare au fost însă, cel puțin în parte, contrabalansate de o creștere a ratei hemoragiilor majore și gastrointestinale (1,4 vs. 0,9%), vezi tabelul I [16].

#### Mecanismele injuriei gastrointestinale

*Aspirina și AINS* produc iritație locală și scăderea apărării mucoasei gastrice, prin reducerea prostaglandinelor

datorita inhibiției ciclooxigenazei 1 (COX1) și în doze mai mari și a COX2. COX 1 este răspunzătoare de producerea prostaglandinelor cu rol în apărarea mucoasei gastrice, ea fiind inhibată de doze mult mai reduse de Aspirină, decât cele administrate pentru protecția cardiovasculară (10 mg/zi) [11,17]. Prin urmare, nu există dozaj terapeutic al Aspirinei care să nu afecteze mucoasa gastrointestinală. Administrarea pe termen lung a unor doze de Aspirină mai mari de 81-100 mg, nu aduce nici un beneficiu cardiovascular suplimentar, dar determină o creștere a ratei complicațiilor gastrointestinale [18]. Nici modul de prezentare al Aspirinei enteric coated nu a dovedit protecția împotriva hemoragiilor digestive [17]. Riscul apariției hemoragiei digestive superioare este crescut pentru pacienții cu istoric de ulcer gastric sau duodenal, necomplicat sau complicat, vârsta înaintată, prezența infecției cu *Helicobacter Pylori*, asocierea cu tratamentul anticoagulant sau alte antiinflamatoare nonsteroidiene [19,20].

Infecția cu *Helicobacter Pylori* crește riscul de apariție a hemoragiei digestive superioare, la pacienții peste 60 de ani care primesc doze cardioprotective de Aspirină [21]. De aceea se indică tratamentul de eradicare al infecției, înaintea instituirii tratamentului antiplachetar [17]. Cu toate acestea s-a dovedit că tratamentul de eradicare fără administrarea în continuare a terapiei cu inhibitori de pompă de protoni (IPP) este inferior în scăderea riscului de HDS, comparativ cu terapia combinată de eradicare plus IPP [22]. Asocierea Aspirinei cu alte AINS, crește riscul hemoragic de 2-4 ori [23].

Mecanismul care stă la baza injuriei gastrointestinale al *tienopiridinelor* (*inhibitori de ADP*) nu este clarificat. Se presupune că ele afectează vindecarea ulcerelor. Trombocitele joacă un rol important prin eliberarea unor factori promotori ai angiogenezei, proces fundamental în vindecarea ulcerelor. Inhibitorii receptorilor de ADP întârzie sau împiedică vindecarea ulcerelor, prin blocarea unor factori proangiogenici cum este VEGF-factorul vascular endotelial de creștere. În consecință, efectele tienopiridinelor asupra mucoasei gastrointestinale se pare că se produc pe o mucoasă în prealabil lezată, prin acțiunea lor antiplachetară [24]. La pacienții cu istoric de ulcer, studiile au arătat o recurență a hemoragiei digestive superioare variind între 9-13% pe an [15,25] în urma tratamentului cu Clopidogrel. Folosirea concomitentă a Clopidogrelului și

**Tabel I.** Riscul hemoragic al antiagregantelor și asocierilor lor.

Medicație	Riscul de hemoragie digestivă
Aspirina	Crește de 2-4ori riscul de HDS; doze mai reduse → risc mai redus
Aspirina + AINS	Risc anual 5,6%; riscul relativ față de Aspirină:3,8-5,6
Aspirina + inhibitori COX2	7,5% risc anual pentru HDS
Aspirina + heparine cu greutate moleculară mică	Creștere cu 50% a hemoragiilor majore în SCA
Aspirina + warfarina	Creștere de 2 ori a hemoragiilor majore extracraniene în SCA
Clopidogrel	Riscul relativ similar pentru HDS ca și Aspirina și anticoagulatele
Clopidogrel + AINS	Riscul relativ de 7,4 pentru HDS
Prasugrel	Rata de 1,1% hemoragii severe extracraniene

AINS crește riscul relativ al apariției hemoragiilor digestive superioare de 15,2 ori (95% CI, 4,1-56,5); o creștere semnificativă a riscului hemoragic apare și prin asocierea tratamentului cu Clopidogrel, anticoagulante și Aspirină. În schimb studiile existente nu au arătat o creștere a riscului în cazul utilizării Clopidogrelului și existența concomitentă a infecției cu *Helicobacter Pylori* [17,26].

### Prevenție și tratament

Deși riscul relativ pentru HDS este de 1,5-3 ori mai ridicat la pacienții aflați sub terapie antiagregantă, riscul absolut, individual este scăzut, astfel încât nu există o justificare de tip cost-eficiență pentru a trata toți pacienții cu antisecreții gastrice. În primul rând, trebuie luată în considerare cu atenție, indicația de terapie antiagregantă duală și eventuala asociere de anticoagulante. Decizia de întrerupere a tratamentului antiplachetar trebuie să țină cont de factorii de risc ai trombozării stentului coronarian, de localizarea acestuia și tipul stentului (activ farmacologic). Oprirea Aspirinei se poate însoți de o creștere de 1,8 ori a riscului relativ de tromboză coronariană, într-un interval mediu de 10 zile; astfel recomandarea este de a opri Aspirina sau Clopidogrelul, pentru o perioadă de 24-48 de ore după un episod de hemoragie digestivă. Recomandarea de reluare a tratamentului antiplachetar este de 48 ore pentru Clopidogrel și 1-2 săptămâni pentru Aspirină în cazul hemoragiilor severe. La unii pacienți se poate întrerupe total Clopidogrelul (la o lună după implantarea unui stent metalic obișnuit) sau anticoagulantul oral (la 2-3 luni după pontajul aorto-coronarian) [27]. În al doilea rând, tratamentul antisecrețor și de protecție gastrică va fi adresat mai ales populației cu risc crescut, celor vârstnici, celor cu antecedente de ulcer sau HDS etc.

Sucralfatul, o sare bazică de aluminiu cu sucroză hidrogen sulfat, formează o peliculă protectoare la nivelul ulcerului favorizând vindecarea acestuia. Și-a dovedit eficiența în tratamentul ulcerelor provocate de AINS, dar nu și în a celor neinduse de antiinflamatoarele nesteroidiene.

Inhibitorii receptorilor H<sub>2</sub>. Există puține studii care au evaluat eficiența acestora în tratamentul și prevenția ulcerelor legate de terapia antiagregantă; un studiu retrospectiv efectuat pe un număr redus de pacienți, a arătat că 22% din pacienții la care s-au administrat Clopidogrel și anti-H<sub>2</sub> au prezentat hemoragie digestivă recurentă, în timp ce nici un pacient care lua Clopidogrel și inhibitor de pompă de protoni nu a prezentat hemoragie recurentă [28]. Un alt studiu, a demonstrat că administrarea anti-H<sub>2</sub> reduce incidența HDS la cei care iau Aspirină, ceea ce nu e însă valabil și pentru Clopidogrel [29]. Luând în considerare eficiența lor puțin dovedită în acest context clinic, inhibitorii H<sub>2</sub> au fost înlocuiți cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP).

Dintre prostaglandine, Misoprostolul, analogul sintetic al prostaglandinei E<sub>1</sub>, s-a dovedit eficient în prevenția injuriei gastrointestinale produsă de Aspirină; prin

studii endoscopice efectuate pe voluntari s-a demonstrat reducerea eroziunilor cauzate de AINS și Aspirină, precum și scăderea recurențelor hemoragice [30,31]. Utilizarea lui este limitată de efectele adverse, diareea și crampele abdominale conducând la întreruperea tratamentului.

Utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni (IPP) a devenit tot mai frecventă pentru profilaxia gastrointestinală, în cazul administrării terapiei antiagregante; eficiența lor este susținută de mai multe trialuri randomizate și studii observaționale. Într-un trial randomizat, controlat placebo, efectuat pe pacienți sub tratament cu Aspirină și care prezentau antecedente de ulcer complicat cu hemoragie, după eradicarea *H. Pylori*, administrarea IPP s-a asociat cu o reducere semnificativă de 89% a recurenței ulcerului hemoragic la 1 an [32]. Un studiu endoscopic prospectiv recent, a arătat că Omeprazolul în doze de 20 sau 40mg reduce cu până la 80% eroziunile de tip acut la pacienții supuși tratamentului cu Aspirină și cu Clopidogrel [33]. Asocierea IPP la tratamentul cu Clopidogrel a dovedit o reducere a complicațiilor gastrointestinale, însă există unele suspiciuni că, mai ales Omeprazolul, dar și alți inhibitori de pompă de protoni, determină o reducere a acțiunii antiagregante a Clopidogrelului. Clopidogrelul este un prodrug care necesită activare hepatică enzimatică la nivelul citocromului P2C19, iar Omeprazolul este un inhibitor potent al CYP2C19. Alți IPP, cum sunt Lansoprazolul, Pantoprazolul, au o acțiune inhibitorie mai redusă asupra CYP2C19 [33,34]. Unele studii observaționale au arătat o creștere a evenimentelor cardiovasculare la pacienții care foloseau Omeprazol asociat cu medicație antiagregantă duală, dar nu se știe dacă acest lucru nu se datorează unui profil de risc cardiovascular mai înalt al acestor pacienți. Până la apariția unor studii randomizate care să clarifice această problemă, recomandarea actuală este că inhibitorii pompei de protoni se pot asocia cu Clopidogrel [34].

Studii controlate au demonstrat că *Helicobacter pylori* (Hp) este un factor de risc independent pentru ulcer și hemoragia din ulcer la pacienții la care se administrează doze mici de Aspirină [21]. Teoretic, eradicarea Hp ar trebui să reducă incidența acestor complicații, iar inițierea tratamentului antiagregant să se facă după ce s-a eradicat infecția, strategie rareori fezabilă la pacienții cu sindroame coronariene acute. Evidențele actuale arată că eradicarea Hp este importantă mai ales la pacienții cu antecedente de ulcer și HDS, soldându-se cu recurențe semnificativ mai scăzute (4,6 vs 1,1%) [35]. Într-un studiu, eficiența eradicării Hp a fost similară cu cea a asocierii Omeprazolului la Clopidogrel în prevenția recurențelor de hemoragie digestivă [22]. Schema de tratament actuală este asocierea de IPP cu Claritromicină și Amoxicilină sau Metronidazol, combinație care eradică infecția în aproape 90% din cazuri [36]. Tratamentul antisecrețor și de eradicare a *Helicobacter Pylori* la pacienții cu terapie antiagregantă este redat în figura 1.



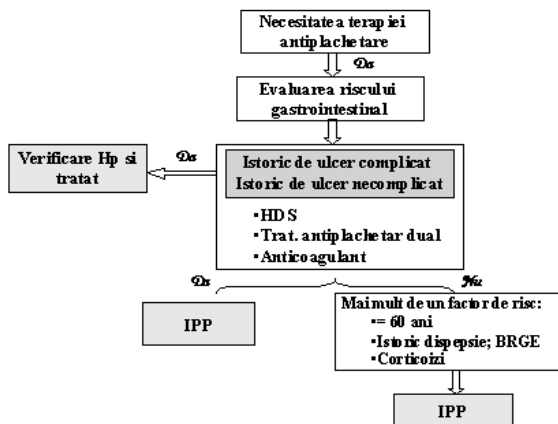


Fig. 1. Etapele minimalizării riscului de hemoragie digestivă sub tratament antiagregant.

Endoscopia digestivă superioară poate fi efectuată și este indicată în sângerările gastrointestinale active, evidențiind sursa hemoragiei și contribuind la luarea unei decizii. Consensul actual, este de a efectua precoce endoscopia digestivă superioară, în primele 24 de ore, pentru a reduce riscul de resângere, necesitatea intervențiilor chirurgicale și a necesarului de transfuzii [37]. Avantajele sunt multiple: se stabilește cauza hemoragiei, se apreciază riscul de resângere și prognosticul în funcție de rezultatul găsit, se poate efectua tratamentul leziunilor. Dezavantajul metodei rezidă din riscul de depresie cardiorespiratorie la acești pacienți, mai ales în combinație cu sedarea realizată [37].

Transfuziile la pacienții cu sindroame coronariene acute se fac individualizat, cu menținerea hemoglobinei peste valoarea de 8 g/dl. Este dovedit faptul că prognosticul pacienților cu SCA, anemie și vârstă înaintată este ameliorat prin administrarea transfuziilor de sânge. Totodată, necesarul transfuziilor este diferit în cazul anemiilor cronice comparativ cu cele acute [38].

Conform ghidurilor actuale, tratamentul antiagregant poate fi continuat, întreruperea lui fiind o decizie comună a gastroenterologului în colaborare cu cardiologul [39]. De cele mai multe ori, riscul cardiovascular este considerat cel major, iar întreruperea antiagregantelor se face individualizat pentru fiecare pacient.

În cazul hemoragiilor cronice, strategia optimă este de a continua tratamentul antiagregant în cazul pacienților cardiaci cu risc înalt, acestora efectuându-se tratament endoscopic și tratament continuu cu inhibitori de pompă de protoni. În cazul hemoragiilor acute, decizia de întrerupere se ia de comun acord cu cardiologul; antiagregantul se reia după 2-14 zile (în funcție de antiagregantul folosit), dacă nu au apărut recurențe posttratament endoscopic și administrare de IPP intravenos. Întreruperea timp de o lună a Aspirinei la pacienții cu SCA s-a asociat cu o creștere a mortalității de cauză cardiacă (14,5% vs. 1,7% la o lună) și o recurență hemoragică ușor mai redusă față de cei la care

s-a reintrodus Aspirina precoce [27].

Modalitatea de abordare a strategiei terapeutice conform riscului cardiovascular și hemoragic în cazul continuării sau opririi tratamentului antiplachetar este arătată în figura 2.

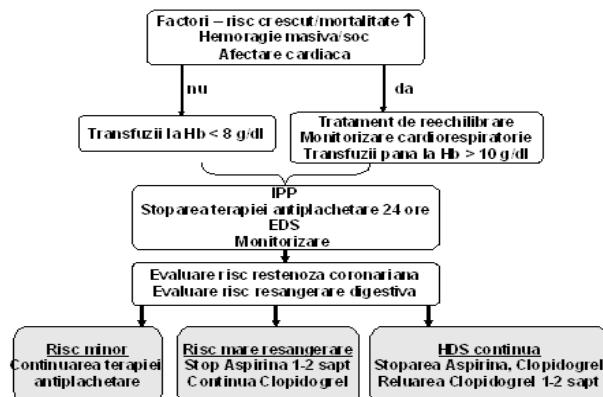


Fig. 2. Algoritmul de tratament al pacienților cu terapie antiagregantă.

**În concluzie**, pacienții cu sindroame coronariene acute prezintă un risc crescut de apariție a complicațiilor gastrointestinale hemoragice, datorat atât contextului clinic, cât și necesității administrării unei terapii antitrombotice agresive. Tratamentul antitrombotic trebuie efectuat conform ghidurilor actuale, iar raportul beneficiu/ risc se evaluează pentru fiecare pacient în parte. Endoscopia este obligatorie în cele mai multe cazuri pentru evaluarea gradului de risc hemoragic, iar tratamentul endoscopic și administrarea inhibitorilor pompei de protoni reprezintă cea mai eficientă strategie terapeutică. Decizia de întrerupere a tratamentului antiagregant se face individualizat la fiecare pacient, prin colaborarea între gastroenterolog și cardiolog. Nu este recomandabilă o întrerupere a antiagregantului pe durată lungă, datorită creșterii riscului cardiovascular și a mortalității de cauză cardiacă.

## Bibliografie

1. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. Circulation 2008;117:296-329.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002

- Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1-157.
3. Husted S. Unmet needs in oral antiplatelet therapy with ADP receptor blocking agents. *Fundam Clin Pharmacol* 2009;23:1-9.
4. Husted S. Evidence-based prescribing and adherence to antiplatelet therapy--how much difference do they make to patients with atherothrombosis? *Int J Cardiol* 2009;134:150-159.
5. Duffy B, Bhatt DL. Antiplatelet agents in patients undergoing percutaneous coronary intervention: how many and how much? *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:307-318.
6. Manoukian SV, Voeltz MD, Eikelboom J. Bleeding complications in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: predictors, prognostic significance, and paradigms for reducing risk. *Clin Cardiol* 2007;30:24-34.
7. Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360-1369.
8. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1193-1204.
9. Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J, et al. Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. *Anesthesiology* 2000;93:1004-1010.
10. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203-2216.
11. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373-2283.
12. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967-1974.
13. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;119:624-638.
14. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
15. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-244.
16. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
17. Cryer B. Management of patients with high gastrointestinal risk on antiplatelet therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:289-303.
18. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology* 1999;117:17-25.
19. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006;4:22.
20. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:726.
21. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sainz R. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:779-786.
22. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-973.
23. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006;27:519-526.
24. Ma L, Elliott SN, Cirino G, Buret A, Ignarro LJ, Wallace JL. Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6470-6475.
25. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860-865.
26. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, 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.
27. Henriksen PA, Palmer K, Boon NA. Management of upper gastrointestinal haemorrhage complicating dual anti-platelet therapy. *QJM* 2008;101:261-267.
28. Ng FH, Wong SY, Chang CM, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:443-449.
29. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007;102:507-515.
30. Donnelly MT, Goddard AF, Filipowicz B, Morant SV, Shield MJ, Hawkey CJ. Low-dose misoprostol for the prevention of low-dose aspirin-induced gastroduodenal injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:529-534.
31. Goldstein JL, Huang B, Amer F, Christopoulos NG. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post HOC subanalysis. *Clin Ther* 2004;26:1637-1643.
32. 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.
33. Pezalla E, Day D, Pulliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1038-1039.
34. PPI interactions with clopidogrel revisited. *Med Lett Drugs Ther* 2009;51:13-14.
35. Chan FK. Should we eradicate *Helicobacter pylori* infection in patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs or low-dose aspirin? *Chin J Dig Dis* 2005;6:1-5.

36. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.

37. Palmer K. Acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Br Med Bull* 2007;83:307-324.

38. Walsh TS, McClelland DB. When should we transfuse critically ill and perioperative patients with known coronary artery disease? *Br J Anaesth* 2003 ;90:719-722.

39. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:775-779.