

# TRATAMENTUL ANTICOAGULANT DUPĂ UN EVENIMENT HEMORAGIC: ÎNTRE SCILA ȘI CARIBDA

*Anticoagulant treatment after a bleeding event: between Scila and Caribda*

Șef Lucr. Dr. Camelia C. Diaconu<sup>1,2</sup>, Asist. Univ. Dr. Mihaela Hostiuc<sup>1,2</sup>, Asist. Univ. Dr. Mădălina Ilie<sup>1,2</sup>,  
Șef Lucr. Dr. Alice L. Bălăceanu<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Urgență Floreasca, Clinica de Medicină Internă, București

<sup>3</sup>Spitalul Clinic de Urgență Sf. Ioan, Clinica de Medicină Internă, București

## REZUMAT

Tratamentul anticoagulant este foarte important în prevenirea complicațiilor tromboembolice la o categorie largă de pacienți. În situația apariției unui eveniment hemoragic la bolnavii anticoagulați, se pune problema condițiilor și a momentului în care trebuie să se reia tratamentul anticoagulant la pacienții care au indicație de anticoagulare temporară sau permanentă. Această decizie este de cele mai multe ori dificilă. Trebuie cântărit foarte atent, pe de o parte, riscul tromboembolic al pacientului, pe de altă parte, riscul de repetare a evenimentului hemoragic recent. Decizia de reluare a tratamentului anticoagulant depinde și de severitatea evenimentului hemoragic, ca și de sursa sângerării.

**Cuvinte cheie:** anticoagulant, hemoragie, tromboembolism venos

## ABSTRACT

Anticoagulant therapy is very important in preventing thromboembolic complications in a broad category of patients. When a bleeding event appears in anticoagulated patients, we should take into consideration the circumstances and the moment when the anticoagulant treatment should be resumed in patients who have an indication for temporary or permanent anticoagulation. This decision is often difficult. It should be weighted very carefully, on one hand, the thromboembolic risk of the patient, on the other hand the risk of recurrence of the recent bleeding event. The decision to resume the anticoagulant therapy depends also on the severity of the bleeding event, as well as the source of bleeding.

**Keywords:** anticoagulant, bleeding, venous thromboembolism

Tratamentul anticoagulant este foarte important în prevenirea evenimentelor tromboembolice la o categorie largă de pacienți. Monitorizarea eficienței și siguranței acestui tratament întâmpină probleme legate de complianța redusă a anumitor pacienți, de comorbiditățile bolnavului anticoagulat, de disponibilitatea testelor de laborator necesare (în cazul pacienților care primesc antivitamine K), de diverse interacțiuni alimentare și medicamentoase etc. În situația apariției unui eveniment hemoragic la bolnavii anticoagulați, se pune problema condițiilor și a momentului în care trebuie să se reia tratamentul

anticoagulant la pacienții care au indicație de anticoagulare temporară sau permanentă. Această decizie este de cele mai multe ori dificilă. Trebuie cântărit foarte atent, pe de o parte, riscul tromboembolic al pacientului, pe de altă parte, riscul de repetare a evenimentului hemoragic recent. Principalii factori care influențează decizia de reluare a tratamentului anticoagulant după un eveniment hemoragic sunt:

- factori care pledează pentru reluarea tratamentului anticoagulant: stările de hipercoagulabilitate, prezența protezelor valvulare

Adresa de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Camelia Diaconu, FESC, FEFIM, FACP, Clinica de Medicină Internă, Spitalul Clinic de Urgență Floreasca,

Calea Floreasca nr 8, sector 1, 014461, București

E-mail: drcameliodiaconu@gmail.com

metalice, un scor CHADS<sub>2</sub> > 5, un scor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc > 6, anticiparea unui risc scăzut de repetare a hemoragiei (controlul bun hemostatic al sursei de sângerare);

- factori care pledează împotriva continuării tratamentului anticoagulant: inexistența unei indicații absolute de anticoagulare permanentă, apropierea datei la care s-ar fi întrerupt oricum tratamentul anticoagulant, risc mare de repetare a hemoragiei, cu morbiditate ridicată.

Întreruperea bruscă a tratamentului anticoagulant oral la pacienții cu boli cronice care impun anticoagularea permanentă (de exemplu, fibrilația atrială nonvalvulară) poate avea un efect de rebound, cu creșterea riscului trombotic în primele săptămâni după oprirea tratamentului, mai mult chiar decât la pacienții care nu au primit deloc tratament anticoagulant (1,2). În practică, cele mai importante indicații de profilaxie anticoagulantă sunt prezența fibrilației atriale nonvalvulare cu risc de stroke cardioembolic, a protezelor valvulare metalice și antecedentele de tromboembolism venos (TEV). Apariția unui eveniment hemoragic conduce în mod necesar la reevaluarea indicației de profilaxie anticoagulantă a bolnavului respectiv, întrucât unele afecțiuni au un risc tromboembolic mai mare decât altele (3-5) (Tabelul 1).

În cazul pacienților aflați în categoria de risc înalt, întrebarea care se pune nu este dacă trebuie reluat tratamentul anticoagulant, care este desigur necesar, ci care este momentul optim de reluare a acestuia. Pentru bolnavii încadrați ca risc scăzut există mai multe opțiuni: dacă au fibrilație atrială nonvalvulară și un scor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 1, iar ghidurile sugerează trei opțiuni: un anticoagulant oral, aspirină sau nici un tratament antitrombotic. În cazul pacienților cu risc scăzut care au urmat timp de 6 luni tratament anticoagulant pentru o tromboză venoasă profundă neprovocată, câteva studii au indicat faptul că administrarea de aspirină după cele 6 luni de terapie anticoagulantă a redus riscul de TEV recurent (6-9). Dacă riscul de repetare

a hemoragiei este considerat mare, aspirina poate fi o alternativă la non-anticoagulare, deoarece reduce riscul de TEV recurent (10). Cu toate acestea, este recomandată o evaluare atentă, mai ales dacă sângerarea a fost de cauză gastrointestinală. La pacienții considerați a avea risc moderat, după o perioadă variabilă de tratament anticoagulant pentru TEV provocat, aflați în apropierea momentului planificat al întreruperii tratamentului anticoagulant, este rezonabil să se întrerupă terapia anticoagulantă.

Decizia de reluare a tratamentului anticoagulant depinde și de severitatea evenimentului hemoragic, ca și de sursa sângerării. Hemoragiile gastrointestinale apar la aproximativ 4,5% dintre pacienții care iau tratament anticoagulant oral cu antivitamină K, nu toate acestea fiind severe (11). La pacienții cu hemoragie digestivă superioară este necesară efectuarea endoscopiei digestive superioare pentru identificarea sursei de sângerare și efectuarea hemostazei. Dacă nu se reușește controlul hemoragiei, poate fi necesară intervenția chirurgicală, toate aceste intervenții terapeutice prezentând riscuri suplimentare pentru bolnav. Aproximativ 20% dintre complicațiile hemoragice ale tratamentului anticoagulant oral cu antivitamină K sunt reprezentate de sângerările cutaneo-mucoase (12), adesea localizate în mușchii membrelor inferioare și retroperitoneu. Hematoamele retroperitoneale exercită efect compresiv asupra structurilor din jur, cu apariția sindromului de compartiment abdominal, hidronefrozei, ileusului etc. În multe cazuri, hemoragia retroperitoneală se oprește spontan, hematumul fiind resorbit, însă continuarea acesteia poate face necesară intervenția chirurgicală sau angiografică (13). Hematuria apare la 2-24% dintre bolnavii anticoagulați cu antivitamină K (14-16). Având în vedere că hematuria este întâlnită în special la bolnavii cu cancer (15), prezența sa la un bolnav anticoagulat impune efectuarea unei cistoscopii și eventual urografii, pentru excluderea unei cauze neoplazice. Hemoragia intracraniană reprezintă cea mai de temut complicație hemoragică la bolnavii

**TABELUL 1.** Indicația de profilaxie anticoagulantă și riscul tromboembolic

Risc	Fibrilație atrială	Valvă metalică	TEV
Înalt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scor CHADS<sub>2</sub> 5 sau 6</li> <li>• Scor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 6-9</li> <li>• Stroke sau AIT în ultimele 3 luni</li> <li>• Valvulopatii reumatismale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orice proteză valvulară mitrală</li> <li>• Orice proteză valvulară aortică de tip tilting-disc sau caged-ball</li> <li>• Stroke sau AIT în ultimele 6 luni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEV în ultimele 2 luni</li> <li>• Trombofilie severă</li> </ul>
Moderat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scor CHADS<sub>2</sub> 3 sau 4</li> <li>• Scor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteză valvulară aortică bidisc și fibrilație atrială, antecedente de AIT sau stroke, diabet zaharat, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, vârsta &gt; 75 ani</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEV în ultimele 6 luni</li> <li>• Trombofilie nonseveră</li> <li>• TEV recurent</li> <li>• Cancer activ (tratată în ultimele 6 luni)</li> </ul>
Scăzut	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scor CHADS<sub>2</sub> 0-2</li> <li>• Scor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0-4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteză valvulară aortică bidisc fără fibrilație atrială, fără alți factori de risc pentru stroke</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEV în urmă cu peste 6 luni, fără alți factori de risc</li> </ul>

anticoagulați, cu prognostic adeseori infaust. Datele din studiile recente cu anticoagulatele orale noi au arătat că acestea au un risc mai mic de hemoragii intracraniene în comparație cu antivitaminile K (17).

O altă problemă legată de hemoragiile pacienților anticoagulați este riscul de resângere. Unele studii au arătat că riscul de sângere recurentă după reluarea tratamentului anticoagulant oral cu antivitaminile K este de 8-13% (18). La ora actuală nu există instrumente validate clinic de predicție a riscului de resângere. Cel mai bun factor predictiv individual este istoricul de hemoragii, în special din tractul gastrointestinal. După un prim episod de sângere intracraniană, cu sau fără anticoagulare, riscul unei altei hemoragii este estimat la 2-4% pe an (19).

Alt factor implicat în influențarea riscului de resângere este intensitatea terapiei anticoagulante. Cu cât valoarea țintă a INR este mai mare, cu atât riscul de hemoragie este mai mare. Decizia de a relua tratamentul anticoagulant după un episod hemoragic trebuie să ia în calcul valoarea INR în momentul apariției hemoragiei, deși numai valoarea crescută a INR nu explică întotdeauna hemoragia. De aceea, la orice bolnav anticoagulat care se prezintă cu hemoragie digestivă trebuie efectuată endoscopie digestivă pentru identificarea eventualelor leziuni neoplazice.

Asocierea diverselor comorbidități la bolnavii care primesc tratament anticoagulant cronic reprezintă cauza hemoragiilor într-un număr de cazuri. Printre acestea se numără tumorile maligne, hipertensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, consumul de alcool (20). Alte tratamente asociate tratamentului anticoagulant, cum sunt medicamentele antiplachetare și antiinflamatoriile nonsteroidiene, cresc riscul hemoragic (21). Decizia de a relua tratamentul anticoagulant trebuie să ia în calcul și rolul medicamentelor asociate în apariția fenomenelor hemoragice, ca și interacțiunile medicamentoase. Vârsta înaintată a pacientului poate reprezenta o problemă atunci când avem în vedere reluarea tratamentului anticoagulant. Deși vârsta înaintată este un factor major de risc pentru evenimente trombotice, aceasta este factor major de risc și pentru complicațiile hemoragice ale tratamentului anticoagulant.

Intervalul de timp necesar pentru reluarea tratamentului anticoagulant după un eveniment hemoragic este, de asemenea, dificil de stabilit. Datele clinice sugerează un efect de rebound, cu un risc crescut de trombembolism pulmonar și de accident vascular cerebral ischemic în primele 90 de zile după

întreruperea tratamentului anticoagulant oral, atât cu antivitaminile K, cât și cu anticoagulatele orale noi (22). Informațiile oferite de câteva studii mici sugerează că riscul de resângere este mare în primele 2 luni după o hemoragie digestivă la un bolnav anticoagulat oral cu antivitaminile K, dacă se reia tratamentul anticoagulant; de asemenea, riscul de tromboză este mare, dacă nu se reia tratamentul (23,24). Două studii retrospective au încercat să stabilească intervalul optim de timp între episodul hemoragic și reluarea terapiei anticoagulante. Un studiu din 2012, pe 442 de pacienți aflați în tratament cu warfarină, care s-au prezentat cu hemoragie digestivă, a găsit că riscul de deces a fost de 3 ori mai mic la pacienții la care s-a reluat warfarina în comparație cu cei la care nu s-a reluat anticoagulantul (11); frecvența complicațiilor tromboembolice a fost, de asemenea, de 10 ori mai mică. Riscul recurenței hemoragiei digestive a fost nesemnificativ statistic, neînregistrându-se hemoragii fatale. La acești bolnavi, terapia anticoagulantă s-a reluat în general în prima săptămână după hemoragie, la aproximativ 4 zile (11). Al doilea studiu, din 2014, a efectuat de fapt o analiză retrospectivă a 1.329 de pacienți cu fibrilație atrială nonvalvulară, anticoagulați cu warfarină, care s-au prezentat pentru hemoragie digestivă (25). Reluarea tratamentului cu warfarină după 7 zile nu s-a asociat cu un risc mai mare de hemoragie digestivă recurentă, iar ratele deceselor și complicațiilor tromboembolice au fost mai mici decât la pacienții la care warfarina s-a reluat după 30 de zile (25). Riscul de hemoragie digestivă recurentă a fost însă semnificativ mai mare dacă warfarina s-a reintrodus în prima săptămână posthemoragie. Având în vedere rezultatele acestor studii, se pare că intervalul optim de timp pentru reluarea terapiei anticoagulante ar fi de 4-7 zile (26). După o hemoragie cerebrală, anticoagulantul nu trebuie administrat mai devreme de 24 de ore, din cauza riscului de expansiune a hematomului intracranian (19). Societățile științifice internaționale au recomandări oarecum diferite referitor la reluarea terapiei anticoagulante după o hemoragie intracraniană. *European Stroke Initiative* recomandă reluarea tratamentului anticoagulant la 10-14 zile după o hemoragie intracraniană, în cazul pacienților cu indicație puternică pentru anticoagulare (27). *American Heart Association* sugerează că în fibrilația atrială nonvalvulară trebuie evitată anticoagularea pe termen lung după o hemoragie spontană lobară, fiind preferate antiagregantele plachetare (28). În hemoragia nonlobară, aceeași societate sugerează administrarea anticoagulantului la 7-10 zile după hemoragie, în funcție de puterea indicației (28).

Anticoagulatele orale noi sunt atractive pentru practica medicală datorită debutului rapid al acțiunii, ferestrei terapeutice largi, numărului mai redus de interacțiuni medicamentoase și alimentare (29). După un episod hemoragic, reluarea administrării anticoagulantelor orale noi se poate asocia cu o incidență mai mare a hemoragiilor digestive recurente decât warfarina. O altă problemă ar fi lipsa unui agent terapeutic specific, de reversie, pentru managementul unei hemoragii acute. Riscul de resângerare intracraniană pare să fie mai mic în cazul reluării terapiei anticoagulante cu un anticoagulant oral nou (30). După o hemoragie digestivă, reluarea tratamentului anticoagulant cu warfarină sau apixaban poate prezenta cel mai mic risc de resângerare (31).

În alegerea agentului anticoagulant cu care continuăm terapia după un eveniment hemoragic trebuie să se țină cont și de alți factori. La bolnavii

care au boală cronică de rinichi semnificativă se reia tratamentul anticoagulant cu un antagonist de vitamina K. La bolnavii care prezintă variații mari ale INR sub tratament cu un antagonist de vitamina K se preferă reluarea terapiei cu un anticoagulant oral nou. În acest caz, pacientul trebuie consiliat să își administreze corect tratamentul anticoagulant, fără a omite unele doze, întrucât anticoagulatele orale noi au o durată scurtă de acțiune, iar omiterea unor doze expune bolnavul la un risc tromboembolic crescut.

În concluzie, decizia de reluare a tratamentului anticoagulant în cazul bolnavilor care au suferit un eveniment hemoragic este întotdeauna dificilă și trebuie să ia în considerație o multitudine de factori individuali legați de antecedentele patologice, comorbidități, complianță, interacțiuni medicamentoase, riscul tromboembolic și riscul hemoragic.

## BIBLIOGRAFIE

1. Kaatz S., Douketis J.D., Zhou H., Gage B.F., White R.H. Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2010; 8:884-890.
2. Raunso J., Selmer C., Olesen J.B., et al. Increased short-term risk of thrombo-embolism or death after interruption of warfarin treatment in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33:1886-1892.
3. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Spencer F.A., et al. American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(suppl 2):e326S-e350S.
4. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:e1-e76.
5. Cannegieter S.C., Rosendaal F.R., Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89:635-641.
6. Warkentin T.E. Aspirin for dual prevention of venous and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 2012; 367:2039-2041.
7. Simes J., Becattini C., Agnelli G., et al; INSPIRE Study Investigators\* (International Collaboration of Aspirin Trials for Recurrent Venous Thromboembolism). Aspirin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The INSPIRE Collaboration. *Circulation* 2014; 130:1062-1071.
8. Becattini C., Agnelli G., Schenone A., et al. WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1959-1967.
9. Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K., et al; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367:1979-1987.
10. Wakefield T.W., Obi A.T., Henke P.K. An aspirin a day to keep the clots away: can aspirin prevent recurrent thrombosis in extended treatment for venous thromboembolism? *Circulation* 2014; 130:1031-1033.
11. Witt D.M., Delate T., Garcia D.A., et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2012; 172:1484-1491.
12. Landefeld C.S., Beyth R.J. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993; 95:315-328.
13. Loor G., Bassiouny H., Valentin C., Shao M.Y., Funaki B., Desai T. Local and systemic consequences of large retroperitoneal clot burdens. *World J Surg* 2009; 33:1618-1625.
14. Satasivam P., Reeves F., Lin M., et al. The effect of oral anticoagulation on the prevalence and management of haematuria in a contemporary Australian patient cohort. *BJU Int* 2012; 110(suppl 4):80-84.
15. Van Savage J.G., Fried F.A. Anticoagulant associated hematuria: a prospective study. *J Urol* 1995; 153:1594-1596.
16. Mosley D.H., Schatz I.J., Breneman G.M., Keyes J.W. Long-term anticoagulant therapy. Complications and control in a review of 978 cases. *JAMA* 1963; 186:914-916.
17. Caldeira D., Barra M., Pinto F.J., Ferreira J.J., Costa J. Intracranial hemorrhage risk with the new oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2014 Aug 14.
18. Guerrouij M., Uppal C.S., Alkhabli A., Douketis J.D. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31:419-423.
19. Goldstein J.N., Greenberg S.M. Should anticoagulation be resumed after intracerebral hemorrhage? *Cleve Clin J Med* 2010; 77:791-799.
20. Ageno W., Gallus A.S., Wittkowsky A., Crowther M., Hylek E.M., Palareti G. American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(suppl 2):e44S-e88S.
21. Davidson B.L., Verheijen S., Lensing A.W., et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *JAMA Intern Med* 2014; 174:947-953.

22. Siegal D.M., Garcia D.A., Crowther M.A. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood* 2014; 123:1152–1158.
23. Ananthasubramaniam K., Beattie J.N., Rosman H.S., Jayam V., Borzak S. How safely and for how long can warfarin therapy be withheld in prosthetic heart valve patients hospitalized with a major hemorrhage? *Chest* 2001; 119:478–484.
24. Lee J.K., Kang H.W., Kim S.G., Kim J.S., Jung H.C. Risks related with withholding and resuming anticoagulation in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding while on warfarin therapy. *Int J Clin Pract* 2012; 66:64–68.
25. Qureshi W., Mittal C., Patsias I., et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 113:662–668.
26. Brotman D.J., Jaffer A.K. Resuming anticoagulation in the first week following gastrointestinal tract hemorrhage: should we adopt a 4-day rule? *Arch Intern Med* 2012; 172:1492–1493.
27. Steiner T., Kaste M., Forsting M., et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage – part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22:294–316. Erratum in: *Cerebrovasc Dis* 2006; 22:461.
28. Broderick J., Connolly S., Feldmann E., et al; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; High Blood Pressure Research Council; Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults. *Stroke* 2007; 38:2001–2023.
29. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E., et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383:955–962.
30. Chatterjee S., Sardar P., Biondi-Zoccai G., Kumbhani D.J. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol* 2013; 70:1486–1490.
31. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981–992.