

Поређење хемостатске ефикасности ендоскопске инјекционе терапије епинефрином и комбиноване терапије епинефрином и хемоклипсевима код крварења из пептичких улкуса

Саша Гргов¹, Перица Стаменковић¹, Дејан Јањић²

¹Одељење за гастроентерологију и хепатологију, Општа болница, Лесковац, Србија;

²Служба опште хирургије и трауматологије, Општа болница, Лесковац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ендоскопска инјекциона терапија епинефрином је безбедна и ефикасна у сузбијању крварења из пептичког улкуса, али носи висок ризик од поновног крварења. Примена комбиноване терапије епинефрином и хемоклипсевима могла би смањити рецидив крварења и морталитет болесника.

Циљ рада Циљ рада био је да се испитају ефикасност и безбедност инјекционе терапије епинефрином и комбиноване терапије епинефрином и хемоклипсевима у сузбијању крварења из пептичких улкуса.

Методе рада Проспективном рандомизираним студијом обухваћено је 58 болесника с крварењим гастричним или дуоденалним улкусом. Код 30 испитаника примењена је ендоскопска инјекциона терапија разблаженим епинефрином (прва група), док је код 28 испитаника примењена комбинована терапија епинефрином и хемоклипсевима (друга група).

Резултати Почетна хемостаза постигнута је код већине испитаника (93,3% прве и 96,4% друге групе). Поновно крварење је било статистички значајно чешће код болесника лечених епинефрином у односу на болеснике који су примали комбиновану терапију (28,5% према 3,7%; $p < 0,05$). Два болесника лечена инјекционом терапијом епинефрином подвргнута су хируршкој интервенцији, док ниједан болесник који је примао комбиновану терапију није оперисан. Умро је по један испитаник из обе групе. Разлика између посматраних група болесника у погледу хируршке интервенције и морталитета није била статистички значајна.

Закључак Комбинована терапија епинефрином и хемоклипсевима делотворнија је од терапије епинефрином у лечењу болесника с крварењем из пептичког улкуса.

Кључне речи: пептички улкус; крварење; ендоскопска терапија; епинефрин; хемоклипсеви

УВОД

Од невариксних крварећих лезија горњег гастроинтестиналног тракта најчешћи је пептички улкус (више од 80%), док су ређи Дијелафоева (*Dieulafoy*) лезија, Малори-Вајсов (*Mallory-Weiss*) синдром, ангиодисплазије и малигна обољења [1].

Ендоскопска инјекциона терапија и термалне коагулационе технике су ефикасне у санацији крварења из пептичког улкуса. Недостатак ових метода јесте у високој учесталости рецидива крварења (10-30%). Поновно крварење је главни фактор ризика морталитета болесника [2, 3]. Поред тога, термалне методе и инјекциона склерозирајућа терапија могу довести до прекомерног оштећења ткива, односно некрозе ткива или чак перфорације [4, 5, 6]. Инјекциона терапија разблаженим епинефрином се најчешће примењује и сматра се безбеднијом у погледу локалног оштећења ткива, али у случају примене веће количине, могући су кардиоваскуларни нежељени ефекти. Развој нових и делотворнијих хемостатских техника велики је изазов за све ендоскописте [7].

Ендоскопска примена металних клипсева на отворени крвни суд омогућава непосред-

ни хемостатски ефекат аналоган хируршкој лигатури. Међутим, искуство с ендоскопском применом клипсева код крварећих пептичких улкуса још је недовољно. Досадашњи подаци указују на то да је ендоскопска примена клипсева делотворна и безбедна, да су оштећења околног ткива мала, као и могућност поновног крварења [8]. Ипак, постоје одређени ограничавајући фактори примене хемоклипсева. Наиме, тешко је поставити клипсеви при обилном крварењу, које прекрива поље визуелизације саме крвареће лезије, или код тангенцијалног приступа лезији. У тим околностима логичан приступ би био комбинована терапија, попут примене инјекционе терапије и хемоклипсева [9].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се испитају ефикасност и безбедност ендоскопске инјекционе терапије епинефрином и комбиноване терапије епинефрином и хемоклипсевима у сузбијању крварења из пептичког улкуса ради зналажења погодне методе којом би се смањили учесталост од поновних крварења, потреба за операцијом и морталитет болесника.

Correspondence to:

Saša GRGOV
Opšta bolnica
Rade Končara 9, 16000 Leskovac
Srbija
grgov@open.telekom.rs

МЕТОДЕ РАДА

Проспективном рандомизираним студијом обухваћено је 58 болесника (43 мушкарца и 15 жена) који су болнички лечени на Одељењу за гастроентерологију или Одељењу хирургије лесковачке болнице због акутног крварења из пептичког улкуса (хематемезе, односно мелене). Сви болесници су дали писани приставак за извођење ендоскопског прегледа горњег гастроинтестиналног тракта, које је обављено током прва 24 сата од хоспитализације. Ендоскопија је примењена у локалној орофарингеалној анестезији лидокаином. Након ендоскопског прегледа постављена је дијагноза крварења из желудачног или дуоденалног улкуса.

У зависности од примењене врсте ендоскопске хемостазе, болесници су сврстани у две групе. Прву групу чинило је 30 испитаника (22 мушкарца и осам жена), просечне старости од $62,2 \pm 13,22$ године (33-81 година), који су примали инјекциону хемостазу разблаженим епинефрином. Другу групу чинило је 28 испитаника (21 мушкарац и седам жена), просечне старости од $65,0 \pm 13,27$ година (25-84 године), којима је примењена комбинована терапија епинефрином и хемоклипсевима. Испитиване групе нису се статистички значајно разликовале по полу, старости, употреби нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ), учесталости коморбидитета, почетним вредностима хемоглобина, локализацији улкуса, величини улкуса и припадности одређеној групи крварећег улкуса према Форестовој (Forrest) класификацији (Табела 1).

Често је добијен анамнестички податак о употреби НСАИЛ. Најчешће су примењивани ибупрофен, диклофенак, нимесулид, ацетилсалицилна киселина, а ређе клопидогрел заједно с ацетилсалицилном киселином. Од других обољења дијагностиковани су: ста-

ња после инфаркта миокарда и имплантације стента, ангина пекторис, хипертензија, стања после цереброваскуларног инсульта и хронична опструктивна болест плућа. Величина крварећих улкуса код болесника прве групе била је 8-18 *mm*, а код болесника друге групе 9-20 *mm*. За класификацију крварења из пептичког улкуса коришћена је Форестова класификација [10]. У испитивање су укључени болесници с активним крварењем у млазу (Форест Ia), сливајућим венским крварењем (Форест Ib) и видљивим огољеним крвним судом без активног крварења (Форест IIa). У обе групе код највећег броја испитаника забележено је сливајуће венско крварење из улкуса (Форест Ib).

Критеријуми за искључивање болесника из испитивања били су: 1) трудноћа; 2) вишеструки други неулкусни узроци крварења у горњем гастроинтестиналном тракту; 3) рак желуца; 3) постојање акутног тешког обољења, као што је септични шок, акутни цереброваскуларни инсульт, акутни хируршки абдомен; 4) системско стање повећане склоности ка крварењу (број тромбоцита мањи од $50.000/mm^3$, продужено протромбинско време са *INR* већим од 2 и примена антикоагулантних лекова).

Код прве групе болесника за инјекциону ендоскопску хемостазу примењен је разблажени епинефрин у физиолошком сланом раствору (1:10.000). За примену је коришћена стандардна инјекциона игла, величине 23, дужине 4 *mm*. Разблажени епинефрин је дат фракционирано од 0,5 *ml* до 2 *ml* у четири квадранта око улкуса на удаљености 2-3 *mm* и у само крвареће место. Убризгавање је понављано у сваки квадрант док мукоза није попримила беличасту боју и док није успостављена хемостаза. Код друге групе болесника примењена је комбинована терапија епинефрином и хемоклипсевима. Коришћени су клипсеви од нерђајућег

Табела 1. Клиничке и ендоскопске одлике испитиваних група болесника

Table 1. Clinical and endoscopic characteristics of the study groups of patients

Параметар Parameter	Прва група – инјекциона терапија епинефрином (n=30) Group I – epinephrine injection therapy (n=30)	Друга група – комбинована терапија (n=28) Group II – combination therapy (n=28)	<i>p</i>	
Број болесника (М/Ж) Number of patients (M/F)	22/8	21/7	0.876	
Старост (године) Age (years)	62.2 ± 13.22	65.0 ± 13.27	0.804	
Примена НСАИЛ NSAIDs use	18 (60%)	15 (53.5%)	0.819	
Коморбидитет Comorbid diseases	14 (46.7%)	16 (57.1%)	0.592	
Ниво хемоглобина (g/dl) Haemoglobin level (g/dl)	7.6 ± 1.2	7.4 ± 0.9	0.714	
Улкус желуца Stomach ulcer	12 (40%)	16 (57.1%)	0.297	
Улкус дуоденума Duodenal ulcer	18 (60%)	12 (42.8%)	0.297	
Величина улкуса (mm) Ulcer size (mm)	11.7 ± 4.16	12.3 ± 3.06	0.621	
Форестова класификација (група) Forrest classification (group)	<i>Ia</i>	1 (3.3%)	4 (14.3%)	0.186
	<i>Ib</i>	27 (90%)	20 (71.4%)	0.142
	<i>IIa</i>	2 (6.7%)	4 (14.3%)	0.415

* Вредности су изражене као број болесника и $\bar{X} \pm SD$

М – мушки пол; Ж – женски пол; НСАИЛ – нестероидни антиинфламаторни лекови

* Values are expressed as number of patients and $\bar{X} \pm SD$

M – male; F – female; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs

челика (*Olympus*): стандардни, закривљени на врху под углом од 135 степени (*HX-610-135*), и дужи, закривљени под углом од 90 степени (*HX-610-090L*). Клипсеви су постављени помоћу апликатора кроз аксесорни канал пречника 2,8 mm стандардног ендоскопа. Код 19 болесника (67,8%) клипсеви су најпре постављани на видљиво крвареће место, а непосредно након тога дат је разблажени епинефрин у физиолошком сланом раствору (1:10.000), фракционирано 0,5-2 ml у четири квадранта око улкуса. Код девет болесника с обилним крварењем (32,1%), када није било могуће јасно видети крвареће место, прво је примењен разблажени епинефрин за постизање смањења крварења, а потом су постављени клипсеви.

Почетна хемостаза се сматрала успешном код ендоскопски потврђеног престанка крварења најмање пет минута након првог ендоскопског третмана [9]. Уколико се крварење наставило упркос ендоскопском лечењу, препоручена је хитна операција.

Свим испитаницима су праћене виталне функције, док је контрола крварења вршена дренажом назогастричном сондом. Третман је обухватио парцијалну парентералну исхрану и примену инхибитора протонске пумпе (ИПП) у виду интравенског болуса од 80 mg, а затим инфузије од 8 mg/h током 72 сата и након тога пероралну примену ИПП. У случају смањења вредности хемоглобина испод 7 g/dl, наставка хематемезе, односно мелене, повећања пулса на више од 100 удара у минути или пада систолног притиска на мање од 100 mm Hg, преписане су трансфузије деплазматисане крви.

Под рекурентним крварењем подразумевали су се појава нове хематемезе, односно мелене након почетне хемостазе, појава свежје крви аспирацијом назогастричном сондом и повећање пулса преко 100 удара у минути са смањењем систолног притиска за више од 30 mm Hg, као и новим смањењем нивоа хемоглобина за најмање 2 g/dl [9]. Уколико се посумњало на рекурентно крварење, поново је обављен ендоскопски преглед горњег гастроинтестиналног тракта и примењена секундарна ендоскопска хемостаза епинефрином или епинефрином и клипсевима. Ако је секундарна ендоскопска хемостаза била неуспешна, препоручена је хитна операција болесника.

Под коначном хемостазом подразумевало се непостојање рекурентног крварења седам дана после иницијалне или секундарне ендоскопске хемостазе. Сви болесници су надгледани осам недеља након првог ендоскопског прегледа.

За статистичку обраду добијених података коришћене су дескриптивне статистичке методе – мере централне тенденције (средња вредност) и мере дисперзије (стандардна девијација). За процену значајности разлика коришћени су: Студентов *t*-тест, Мантел–Хензелов (*Mantel-Haenszel*) χ^2 -тест са Јејтсовом (*Yates*) корекцијом и Фишеров (*Fisher*) тест егзактне вероватноће нулте хипотезе. Статистичка значајност разлика између појединих обележја утврђена је за вредности *p* које су биле мање од 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Почетна хемостаза је постигнута код већине испитаника обе групе, те разлика у њеном успеху није била статистички значајна ($p > 0,05$). Након постигнуте почетне хемостазе поновно крварење се статистички значајно чешће јављало код болесника прве групе, лечених инјекционом терапијом, у односу на испитанике који су примали комбиновану терапију ($p < 0,05$). Разлика у постигнутој коначној хемостазу између болесника две посматране групе није била статистички значајна ($p > 0,05$).

Код испитаника лечених само епинефрином просечна количина примењеног лека била је нешто већа од количине која је дата болесницима на комбинованој терапији, али разлика није била статистички значајна ($p > 0,05$). Код испитаника друге групе постављена су највише три хемоклипса по крварењем улкусу. Код пет болесника било је потешкоћа с постављањем клипсева код улкуса на задњем зиду корпуса субкардијално и код улкуса у булбусу дуоденума фиброзна особина. Укупно је спало осам клипсева код ових пет болесника. Међутим, поновно постављање клипсева било је успешно. Неуспешно постављени клипсеви ни су рачунати у број употребљених за контролу крварења. Ни у једној групи болесника није било компликација након лечења.

У првој групи испитаника дато је 0-8 јединица деплазматисане крви, а код болесника с крварењем улкусима који су лечени комбинованом терапијом 0-7 јединица. Разлика у погледу овог параметра између посматраних група испитаника није била статистички значајна ($p > 0,05$).

Болничко лечење испитаника који су примали само епинефрин трајало је 5-16 дана, а болесника друге групе 4-16 дана. Разлика у дужини хоспитализације није била статистички значајна ($p > 0,05$).

Два болесника из прве групе подвргнута су хируршкој интервенцији. Један болесник с израженим сливајућим венским крварењем из улкуса задњег зида дуоденалног булбуса оперисан је непосредно након неуспеха почетне хемостазе и наставка крварења. Други је оперисан због поновног крварења из улкуса задњег зида корпуса желуца и неуспеха секундарне ендоскопске хемостазе. Код осталих седам болесника лечених инјекционом терапијом епинефрином код којих је забележено поновно крварење из улкуса постигнута је успешна секундарна ендоскопска хемостаза. Ни један испитаник друге групе није оперисан, али разлика у броју хируршки лечених болесника између две посматране групе испитаника није била статистички значајна ($p > 0,05$).

У првој групи умро је један испитаник због крварења из улкуса задњег зида корпуса желуца након неуспеле почетне хемостазе, наставка крварења и развоја ирверзибилног хеморагијског шока. И у другој групи умро је један болесник услед сличних компликација, односно због немогућности успостављања почетне хемостазе крварењем улкуса задњег зида корпуса

Табела 2. Резултати лечења две упоређиване групе болесника**Table 2.** Treatment results in the compared groups of patients

Параметар Parameter	Прва група – инјекциона терапија епинефрином (n=30) Group I – epinephrine injection therapy (n=30)	Друга група – комбинована терапија (n=28) Group II – combination therapy (n=28)	p
Почетна хемостаза Initial haemostasis	28 (93.3%)	27 (96.4%)	1.000
Поновно крварење Recurrent bleeding	8/28 (28.5%)	1/27 (3.7%)	0.024
Коначна хемостаза Final haemostasis	27 (90%)	27 (96.4%)	0.612
Примењени епинефрин (ml) Administered epinephrine (ml)	11.0±4.96	10.4±5.73	0.427
Постављени хемоклипсеви Hemoclips applied	0	1.6±0.67	/
Трансфузија (број јединица) Transfusion (number of units)	4.2±1.76	3.4±1.65	1.782
Хоспитализација (дани) Hospital stay (days)	9.9±4.87	9.6±3.97	0.256
Операција Surgery	2 (6.7%)	0	0.491
Смртни исход Mortality	1 (3.3%)	1 (3.5%)	1.000

* Вредности су изражене као број болесника и $\bar{X} \pm SD$

* Values are expressed as number of patients and $\bar{X} \pm SD$

желуца. Статистички значајне разлике у погледу стопе морталитета између посматраних група болесника није било ($p > 0,05$).

Детаљнији резултати лечења болесника две групе приказани су у табели 2.

ДИСКУСИЈА

Ендоскопска инјекциона терапија је најчешће коришћена метода у сузбијању крварења из пептичког улкуса. Епинефрин се најчешће примењује за инјекциону терапију, разблажен у физиолошком сланом раствору у односу 1:10.000. Сматра се да и веће разблажење (1:100.000) може бити приближно ефикасно [11]. Овом техником се постиже санација крварења у високом степену, али се рецидив крварења јавља у 6-36% случајева [11, 12]. Уколико би се смањила учесталост поновног крварења, које је значајан фактор ризика за смртни исход, могло би се очекивати и смањење морталитета болесника.

Тачан механизам деловања инјекција епинефрина јесте комбинација вазоконстрикције, тампонаде ткива и агрегације тромбоцита. Код крварења у млазу инјекцијама епинефрина се тешко може постићи трајна тромбоза крвног суда. Примена хемоклипа би теоретски била оптимална метода код видљивог крвног суда. Хемостаза може бити коначна уколико се крвни суд адекватно лигира клипсом [13]. Студија на животињском моделу која се бавила упоредном анализом ефикасности механичких, инјекционих и термалних метода хемостазе показала је да су само механичке методе ефикасне у сузбијању крварења када су крвни судови пречника већег од 2 mm [14].

У нашој студији почетна хемостаза је постигнута код већине болесника у обе групе (93,3% испитаника лечених само епинефрином и 96,4% болесника који-

ма су примењени епинефрин и хемоклипсеви). Након тога поновно крварење се статистички значајно чешће јављало код испитаника прве групе у односу на другу (28,5% према 3,7%; $p < 0,05$). Међутим, разлика између испитиваних група болесника у постигнутој коначној хемостазу крварења из улкуса, потребама за трансфузијом крви, дужини болничког лечења, потребама за хируршком интервенцијом и стопи морталитета болесника није била статистички значајна ($p > 0,05$). И у проспективној рандомизираној студији Парка (*Park*) и сарадника [15] утврђен је висок успех у постизању почетне хемостазе само применом епинефрина и епинефрина с хемоклипсевима (97,8%), док је поновно крварење било значајно мање код болесника на комбинованој терапији (4,5% према 20,5%). Ни у њиховој студији разлика у постигнутој коначној хемостазу, потребама за трансфузијом крви, дужини болничког лечења, потребама за хируршком интервенцијом и стопи морталитета није била статистички значајна. Калве (*Calvet*) и сарадници [16] су метаанализом показали да додатна примена друге методе након инјекција епинефрина смањује ризик од поновног крварења, потребу за хируршком интервенцијом и морталитет болесника с крварењем из улкуса. Према резултатима других студија које су се бавиле упоредном анализом ефикасности инјекционе терапије епинефрином или инјекционе склерозирајуће терапије апсолутним алкохолом и комбиноване терапије једног од ових агенаса с хемоклипсевима, поновно крварење и потребе за операцијом значајно су смањене након комбиноване терапије, док разлика у стопи морталитета није била значајна [17].

Насупрот претходним, мањи број истраживања показао је да не постоји предност комбиноване терапије хемоклипсевима и епинефрином у односу на монотерапију епинефрином. Чак су резултати Геверса (*Gevers*) и сарадника [5] показали да је комбинована тера-

пија епинефрином и хемоклипсевима мање делотворна од примене само епинефрина. Они су свим испитаницима прво давали епинефрин, па затим примењивали хемоклипсеве. Теоретски, локална инјекциона терапија примењена пре постављања клипсева може довести до едема ткива и отежати постављање клипса на крвни суд. У нашем истраживању су код болесника који су лечени комбинованом терапијом углавном најпре примењени клипсеви (67,8%) на видљиво крвареће место, а непосредно након тога је дат разблажени епинефрин. Код обилнијег крварења, када није било могуће јасно видети крвареће место, прво је примењен разблажени епинефрин за постизање смањења крварења, а непосредно након тога постављени су клипсеви. Истоветан приступ лечења применили су и Ло (Lo) и сарадници [13] и добили сличне резултате истраживања.

Укупна запремина разблаженог епинефрина потребног за постизање хемостаза најчешће је 15-25 ml, мада многи ендоскописти дају мању количину (5-10 ml) [11]. Према искуствима неких аутора, већи волумен епинефрина – 13-20 ml или чак 35-45 ml – може бити значајно делотворнији у постизању хемостаза, смањењу потребе за хитним хируршким интервенцијама, смањењу трајања болничког лечења и смртности болесника. Већа количина примењеног епинефрина показала се безбедном и није довела до појаве срчаних аритмија [18, 19]. У нашем истраживању је код испитаника прве групе просечна запремина датог епинефрина била 11 ml (4-20 ml), а код испитаника друге групе 10,4 ml (4-20 ml). Разлика у количини примењеног епинефрина није била статистички значајна, те се може закључити да волумен епинефрина није утицао на успешност почетне хемостаза крварења из улкуса код болесника.

Према подацима из литературе, величина улкуса и активно крварење из улкуса (лезије Ia и Ib према Форестовој класификацији) могу утицати на успех ендоскопске хемостаза. Парк и сарадници [15] показали су да је комбинована терапија епинефрином и хемоклипсевима била делотворнија од монотерапије епинефрином, посебно код улкуса већих од 20 mm. У нашем истраживању између две посматране групе болесника није било статистички значајне разлике у погледу величине улкуса, а сви су били мањи од 20 mm. Статистички значајне разлике није било ни када је у питању група крварења из улкуса према Форестовој класификацији. Стога, величина улкуса и Форестова група нису могли утицати на исход ендоскопског лечења наших болесника. На основу наведених података може се закључити да је код испитаника наше студије за успех ендоскопске хемостаза преваходно била одговорна врста примењене терапије (епинефрин или епинефрин с хемоклипсевима), док укупна запремина при-

мењеног лека, величина улкуса и група крварења према Форестовој класификацији нису били од значаја.

Код болесника лечених комбинованом терапијом постављени су један хемоклипс, два или три клипса (просечно $1,6 \pm 0,67$) по крварећем улкусу. Потешкоће с постављањем клипсева било је код улкуса фиброзних особина и улкуса локализованих субкардијално на задњем зиду желуца, те је спало осам хемоклипсева код пет болесника. Поново постављање клипсева, пак, било је успешно. Сличне податке објавили су и Ло и сарадници [13], који су неуспешно поставили укупно шест клипсева код четири испитаника. У литератури се наводи да, при отежаном приступу лезији као што је субкардијални део, примена провидног цилиндра на врху ендоскопа могла би бити од помоћи, као и употреба ендоскопа са бочном оптиком [20, 21].

Свим болесницима који су обухваћени нашом студијом су пре ендоскопског прегледа, односно непосредно по постигнутој почетној ендоскопској хемостазу примењени ИПП парентерално током 72 сата, а након тога перорално. Доказано је да значајна супресија киселе секреције применом ИПП побољшава успех ендоскопске хемостаза, док та корист изостаје када се дају антагонисти рецептора H2. Препоручени режим примене ИПП је 80 mg у болус-доза, а затим инфузије 8 mg/h током 72 сата. Постизање pH вредности у желуцу веће од 6 под дејством ИПП омогућава стабилизацију коагулума [22, 23, 24].

Компликације након ендоскопске инјекционе терапије епинефрином и примене хемоклипсева су ретке. Од инјекционих агенса који се користе у сузбијању крварења из пептичких улкуса епинефрин се сматра најбезбеднијим. Описује се могућност срчаних аритмија, али као врло ретка компликација [11]. При примени клипсева треба бити опрезан код дубљих улцерација због могућности перфорације. Такође, код лезија које активно не крваре, као што је видљиви крвни суд или коагулум у улкусу, могуће је при постављању клипса изазвати настанак активног крварења [21]. Код испитаника наше студије компликације после ендоскопске примене епинефрина и клипсева нису забележене.

ЗАКЉУЧАК

Ова студија је показала да је комбинована терапија епинефрином и хемоклипсевима значајно делотворнија у погледу смањења поновног крварења из пептичког улкуса након постигнуте почетне хемостаза од монотерапије епинефрином. Ипак, потребне су веће студије ради евентуалног доказа супериорности комбиноване терапије у погледу других параметара, као што су потреба за хируршком интервенцијом и морталитет.

ЛИТЕРАТУРА

- DiMaio CJ, Stevens PD. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2007; 17:253-72.
- Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* 2003; 139:843-57.
- Wong SK, Yu LM, Lau JY, Lam YH, Chan AC, Ng EK, et al. Prediction of therapeutic failure after adrenalin injection plus heater probe treatment in patients with bleeding peptic ulcer. *Gut.* 2002; 50:322-5.

4. Laine L. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: room for improvement? *Gastrointest Endosc.* 2003; 57:557-60.
5. Gevers AM, De Goede E, Simoons M, Hiele M, Rutgeerts P. A randomized trial comparing injection therapy with hemoclip and with injection combined with hemoclip for bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55:466-9.
6. Liou TC, Lin SC, Wang HY, Chang WH. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol.* 2006; 12:3108-13.
7. Yuan Y, Wang C, Hunt R. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper-GI bleeding: a meta analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2008; 68:339-51.
8. Cipolletta L, Bianco MA, Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Vingiani AM, et al. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2001; 53:147-51.
9. Chou YC, Hsu PI, Lai KH, Lo CC, Chan HH, Lin CP, et al. A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip placement and distilled water injection for treatment of high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57:324-8.
10. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med.* 1994; 331:717-27.
11. Park WG, Ych RW, Triadafilopoulos G. Injection therapies for nonvariceal bleeding disorders of the GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66:343-54.
12. Hsu PI, Lin XZ, Chan SH, Lin CY, Chang TT, Shin JS, et al. Bleeding peptic ulcer: risk factors for rebleeding and sequential change in endoscopic findings. *Gut.* 1994; 35:746-9.
13. Lo CC, Hsu PI, Lo GH, Lin CK, Chan HH, Tsai WL, et al. Comparison of hemostatic efficacy for epinephrine injection alone and injection combined with hemoclip therapy in treating high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc.* 2006; 63:767-73.
14. Hepworth CC, Kadirkamannathan SS, Gong F, Swain CP. A randomized controlled comparison of injection, thermal and mechanical endoscopic methods of hemostasis on mesenteric vessels. *Gut.* 1998; 42:462-9.
15. Park CH, Joo YE, Kim SH, Choi SK, Rew JS, Kim SJ. A prospective, randomized trial comparing mechanical methods of hemostasis plus epinephrine injection to epinephrine injection alone for bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60:173-9.
16. Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology.* 2004; 126:441-50.
17. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69:786-99.
18. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD. A prospective, randomized trial of large- versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2002; 55:615-9.
19. Park CH, Lee SJ, Park JH, Lee WS, Joo YE, Kim HS, et al. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60:875-80.
20. Shimoda R, Iwakiri R, Sakata H, Ogata S, Kikkawa A, Ootani H, et al. Evaluation of endoscopic hemostasis with metallic hemoclips for bleeding gastric ulcer: comparison with endoscopic injection of absolute ethanol in a prospective, randomized study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:2198-202.
21. Cipolletta L, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R. Mechanical modalities of endoscopic therapy: clips, loops, and beyond. *Tech Gastrointest Endosc.* 2005; 7:132-8.
22. Bardou M, Toubouti Y, Benhabrou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21:677-86.
23. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82:286-96.
24. Andriulli A, Loperfido S, Focareta R, Leo P, Fornari F, Garripoli A, et al. High-versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: A multicentre, randomized study. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103:3011-8.

Comparison of Haemostatic Efficacy for Endoscopic Injection Therapy of Epinephrine and Combination Therapy of Epinephrine and Hemoclips for Bleeding Peptic Ulcers

Saša Grgov¹, Perica Stamenković¹, Dejan Janjić²

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, General Hospital, Leskovac, Serbia;

²Service of General Surgery and Traumatology, General Hospital, Leskovac, Serbia

SUMMARY

Introduction Endoscopic injection therapy of epinephrine is safe and effective in the treatment of bleeding peptic ulcer, but with high risk of rebleeding. The combination therapy of epinephrine and hemoclips could lead to a reduction of rebleeding and a potential reduction in mortality.

Objective To investigate the efficacy and safety of epinephrine injection therapy and combination therapy with epinephrine and hemoclips in treating bleeding peptic ulcers.

Methods A prospective randomized study included 58 patients with bleeding gastric or duodenal ulcer. In 30 patients endoscopic injection therapy with diluted epinephrine was applied (group I), while in 28 patients combination therapy of epinephrine and hemoclips was applied (group II).

Results Initial haemostasis was achieved in most patients treated with epinephrine injection therapy (93.3%) and patients treated

with combination therapy of epinephrine and hemoclips (96.4%). After initial haemostasis was achieved rebleeding was significantly more frequent in the patients treated with epinephrine (28.5%) than in the patients treated with combination therapy (3.7%, $p < 0.05$). Two patients treated with epinephrine injection therapy were subjected to surgical intervention, whereas no patient treated with combination therapy needed surgery. Lethal ending occurred in one patient treated with epinephrine and in one patient treated with combination therapy. The difference between the two groups of patients in need for surgical intervention and mortality was not statistically significant.

Conclusion Combination therapy with epinephrine and hemoclips is more efficient than epinephrine alone in the treatment of bleeding peptic ulcers.

Keywords: peptic ulcer; bleeding; endoscopic therapy; epinephrine; hemoclips