

Препоруке за гастропротекцију у превенцији крварења из дигестивног тракта

Немања Дамјанов¹, Владан Вукчевић², Миодраг Крстић³, Томица Милосављевић³, Ивица Јеремић¹, Александра Сокић-Милутиновић³

¹Институт за реуматологију, Београд, Србија;

²Клинички центар Србије, Клиника за кардиоваскуларне болести, Београд, Србија;

³Клинички центар Србије, Клиника за болести дигестивног система, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Инциденца крварења из гастроинтестиналног тракта у већини популације износи око 1 на 1.000 становника годишње. Преко 65% свих епизода гастроинтестиналног крварења повезано је са употребом лекова. Најчешћи узроци крварења су нестероидни антиинфламаторни лекови и мале дозе ацетил-салицилне киселине. Морталитет унутар првих месец дана након епизоде крварења износи око 10–12% и није се значајно мењао у последњих десет година. Због тога превенција крварења има несумњив значај. Правилна селекција пацијената, одговарајући избор лека, примена најмањих ефикасних доза потенцијално улцерогених лекова и примена лекова који инхибирају лучење желудачне киселине представљају главне превентивне мере крварења из гастроинтестиналног тракта.

Кључне речи: гастроинтестинално крварење; нестероидни антиинфламаторни лекови; желудачна киселина

УВОД

Инциденца крварења из горњег дела дигестивног тракта креће се од 35 до 172 (око 100 најчешће) на 100.000 становника годишње [1]. Инциденца највећим делом зависи од старости, тако да је код особа старијих од 80 година преко десет пута већа него код оних који су стари 40 до 60 година [1]. Морталитет у првих 30 дана након крварења је 10–12% и у последњих десет година је непромењен упркос значајном побољшању интензивне неге критично оболелих и успеха примарне ендоскопске хемостазе [2]. Највећи број пацијената умире због погоршања основне болести или услед кардиореспираторних и цереброваскуларних компликација, а не од искрварења.

У последње три деценије лекови су постали најчешћи узрок крварења из ГИТ-а и узрокују преко 65% свих крварењих епизода [3, 4, 5]. Око 30% епизода крварења последица је употребе малих доза (75–100 mg) ацетил-салицилне киселине (ASA). Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) на другом су месту и одговорни су за 18% свих епизода крварења. Са по 5% у етиологији крварења из ГИТ-а учествују орални антикоагуланси, глукокортикоиди и селективни инхибитори преузимања серотонина (SSRI) [1–4] (Табела 1). Истовремено прописивање више потенцијално улцерогених лекова делује синергистички на појаву крварења. Најчешће се при ендоскопији код пацијената са крварењем дијагностикују дуоденални и гастрични улкус, а потом ерозивни гастритис, дуоденитис и езофагитис

[6]. Лезије су углавном мултипле и захватају више органа дигестивног тубуса, што отежава ендоскопско или хируршко лечење. НСАИЛ и ASA су снажни аналгетици, тако да је крварење узроковано овим лековима подмукло, јер се јавља без претходног бола.

Прецизни епидемиолошки подаци о дигестивном крварењу у Србији нису доступни, али се може сматрати да наши пацијенти деле судбину становника Западне Европе. Ако се узме у обзир да у Србији живи око 7,5 милиона становника, годишње крвари око 8.000 људи, а 750 људи годишње умре због крварења узрокованих лековима! От-

Табела 1. Лекови најчешћи узроци крварења из горњих партија дигестивног тракта

Table 1. Drugs involved in upper gastrointestinal bleeding

Лекови Drugs	Учесталост (%) Frequency (%)
АСК ASA	30.8
НСАИЛ NSAIDs	18.1
SSRI	6.0
ОАК OAC	5.2
Кортикостероиди Corticosteroids	4.2
Клопидогрел Clopidogrel	3.3
ASA + Клопидогрел ASA + Clopidogrel	1.6

АСК – ацетилсалицилна киселина; НСАИЛ – нестероидни антиинфламаторни лекови; SSRI – селективни инхибитори поновног преузимања серотонина; ОАК – орални антикоагуланси

ASA – acetylsalicylic acid; NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors; OAC – oral anticoagulants

Correspondence to:

Ivica JEREMIĆ
Institut za reumatologiju
Resavska 69
11000 Beograd
Srbija
ivicaje@yahoo.com

прилике исти број људи умре годишње у саобраћајним несрећама у Србији. Зато је неопходна хитна акција професионалаца у здравственом систему и државе. Значај овако великог, општег проблема је потцењен у стручној јавности и целом друштву.

Последњих деценија су у циљу гастропротекције осмишљене стратегије које су смањиле, али нису потпуно елиминисале ризик од крварења. Постоје веома јасни научни докази да приврженост гастропротекцији двоструко умањује ризик од крварења у реалном животу [7]. Гастропротекција мора да се примењује онолико дуго колико се узима улцерогени лек, јер прекид гастропротекције повећава ризик за крварење за 45% [4].

Постоји велики јаз између обиља научних доказа и реалног живота [1–4, 7]. Само 22% пацијената старијих од 65 година користи гастропротекцију. Неадекватна заштита пацијената последица је чињенице да ни лекари, а ни пацијенти нису довољно едуковани у овој области.

АЦЕТИЛ-САЛИЦИЛНА КИСЕЛИНА (ASA) У МАЛИМ ДОЗАМА (75–100 mg)

Број пацијената које је потребно лечити малом дозом ASA (NNH) да би се изазавало једно крварење варира од 270 до 833 [8]. Огроман број људи свакодневно узима ASA, који је најчешћи узрок крварења из ГИТ-а, пре свега због великог апсолутног броја пацијената који узимају лек [8]. Пуферизовани облици ASA и облици који се ослобађају у танком цреву не смањују значајно учесталост крварења, а много су скупљи [9].

Фактори ризика за крварење код пацијената који су на хроничној терапији са ASA су [9]:

- анамнеза улкусне болести
- анамнеза претходног крварења из дигестивног тракта
- истовремено узимање других антиагрегационих лекова, оралних антикоагуланаса (ОАК), гликокортикоида, НСАИЛ или SSRI

Ако су присутна најмање два од три доленаведена фактора:

- а. старост преко 60 година
- б. одраније дијагностикована диспепсија
- в. одраније дијагностикована рефлуксна болест једњака

За сада се не препоручује рутинско тестирање и лечење *H. pylori* инфекције код свих будућих корисника ASA, већ само код оних који имају одраније позитивну анамнезу улкусне болести [10]. Тестирање треба да буде само издисајним тестом или ендоскопијом.

МИНИМАЛНА И ОПТИМАЛНА ПРЕПОРУКА ЗА ГАСТРОПРОТЕКЦИЈУ У ТОКУ ASA ТЕРАПИЈЕ

Гастропротекцију треба да добију пацијенти:

- Оптимална препорука
- Сви са бар једним фактором ризика

Минимална препорука

- Сви који су имали улкус или крварење из ГИТ-а
- Сви са два фактора ризика

За гастропротекцију се користе искључиво лекови из групе PPI (блокатори протонске пумпе): омепразол, пантопризол, лансопризол, есомепразол и рабепразол. Они се дају у једној јутарњој дози пола сата пре доручка (20 mg омепразола, пантопризола и есомепразола, односно 15 mg лансопризола). У овој индикацији су H2 блокатори (ранитидин, фамотидин) инфериорни [11].

Гастропротекција се узима онолико дуго колико се узима ASA.

Са гастропротекцијом се не сме прекидати, јер њено укидање драматично повећава ризик од крварења. Безбедоносни профил дуготрајне примене PPI је повољан и корист далеко надмашује потенцијални ризик од њихове дуготрајне употребе [11]. PPI значајно смањују и кардиоваскуларни морталитет код корисника ASA, с обзиром на то да скоро 20% пацијената одбија терапију са ASA због диспепсије, а додаток PPI повећава адхеренцу за терапију ASA-ом за више од 5%, што доприноси смањењу кардиоваскуларног морталитета.

Лечење некрварећег улкуса код пацијената који су на терапији ASA-ом не захтева прекид узимања ASA-е. Треба ординирати PPI у јутарњој и у вечерњој дози 14 дана и даље трајно наставити само са јутарњом дозом.

У току терапије крварећег улкуса изазваног ASA-ом, терапија ASA-ом се не сме прекидати дуже од пет дана, јер то значајно повећава морталитет. Тестирање на *H. pylori* и ерадикација инфекције су обавезни. Код *H. pylori* негативних потребан је PPI трајно, јер без гастропротекције ови пацијенти имају осмоструко већи ризик за поновно крварење [12].

ДВОЈНА АНТИАГРЕГАЦИОНА И КОМБИНОВАНА ТЕРАПИЈА

Кардиоваскуларне болести (КВБ) водећи су узрок смрти у Србији и у свету. Највећи део морталитета последица је акутног коронарног синдрома (ACS) и цереброваскуларног инсульта (ЦВИ). Најефикаснији начин лечења ACS јесте уградња стентова у инфарктну коронарну артерију. Двојна антиагрегациона терапија (DAPT), тј. комбинација ASA са клопидогрелом, обавезан је део терапијских протокола у циљу превенције тромбозе стента. Ризик од крварења је већи што је јачи антиромботични ефекат лека. Појава крварења је важан, независни предиктор морталитета (3,5 пута већи у првих годину дана у случају појаве крварења) и других компликација ACS [13]. Око 20–30% свих крварења су у ГИТ-у, јављају се код 0,5–2,3% пацијената и то су најчешћа крварења која нису повезана са процедуром уградње стента. Најчешће се јављају током хоспитализације или унутар првих 30 дана.

Фактори ризика за појаву GI крварења су:

- анамнеза о постојању ранијих GI крварења или горушице
- старост болесника преко 60 година

- примена ОАК, НСАИЛ или гликопротеинских IIb/IIIa антагониста
- стање циркулаторног шока
- потреба за инотропном подршком циркулације
- присуство коморбидитета (бубрежне инсуфицијенције и шећерне болести)
- пушење
- присуство *H. pylori* инфекције

На основу познавања ових предиктора конструисан је калкулатор [14] за израчунавање ризика за појаву ГИ крварења код срчаних болесника, бесплатно доступан на интернет-адреси <http://www.asariskcalculator.com>. Поред ризика од појаве крварења, калкулатор прорачунава и корист (ефикасност у односу на безбедност) од коришћења малих доза ASA у превенцији атерокслеротичних догађаја.

Крварења су још већи проблем код болесника на DAPT са атријалном фибрилацијом (АФ) због обавезе да се у превенцији емболијских компликација узимају и ОАК. Индикација за ОАК се поставља на основу скорова ризика: најпознатији су CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASC. Коришћење калкулатора [14] овде има још већи значај.

Код болесника са високим ризиком за појаву крварења важно је да се правремено поправе корективни фактори ризика: циркулаторни шок мерама реанимације, тешка анемија трансфузијама еритроцита, а код болесника на елективном програму перкутане коронарне интервенције (PCI) ерадикација *H. pylori* инфекције пре започињања DAPT. У планирању PCI процедуре предност се даје стентовима без лека (BMS) због краће примене DAPT.

МИНИМАЛНА И ОПТИМАЛНА ПРЕПОРУКА ЗА ПРЕВЕНЦИЈУ ГИ КРВАРЕЊА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА DAPT ТЕРАПИЈИ

- Проценили ризик крварења свим болесницима који ма се планира или се даје DAPT, коришћењем одговарајућих скорова или калкулатора.
 - Гастропротекцију треба да добију болесници са ACS и повећаним ризиком од ГИ крварења (животна доб ≥ 60 год. и било који од горе побројаних фактора ризика). Ако је једини фактор ризика старост, није потребно давати PPI.
 - Код болесника са АФ и елективном уградњом стента, примену стентова са леком (DES) ограничити само на јасно дефинисане индикације (дугачке лезије у проксималним сегментима коронарних артерија, дијабетичари).
 - Код болесника са АФ и елективном PCI процедуром са металним стентом без лека, DAPT са ОАК давати током месец дана, а потом наставити ОАК и *clopidogrel*. Гастропротекцију давати свима током првих месец дана, а касније само онима са високим ризиком за крварење.
 - Код болесника са АФ и ACS, или болесницима са АФ и елективном PCI процедуром који добију стент са леком (DES), тројну терапију (аспирин,

клопидогрел и ОАК) давати у краћем временском периоду (током 3–6 месеци), а дуже (годину дана) селекционисаној групи болесника са малим ризиком од крварења. Гастропротекцију обавезно давати свима док су на тројној терапији, а касније само онима са високим ризиком.

Лекови избора у превенцији ГИ крварења су инхибитори протонске пумпе (PPI). Доста се дискутује о безбедности истовремене примене PPI са клопидогрелом [7]. Наиме, клопидогрел је пролек који се активира у јетри под дејством различитих ензимских система од којих је CYP2C19. Већина PPI се такође разграђује преко CYP2C19 ензимског система, па постоји могућност конкуренције за овај ензимски систем са клопидогрелом. Афинитет различитих PPI за CYP2C19 није једнак и највећи је за омперазол, а нешто мањи за есомерпазол. Афинитет пантопразола је веома мали, јер се доминантно разграђује преко ензима CYP3A4, па се не очекује инхибиција са антиагрегационом активношћу клопидогрела. Проблем интеракције PPI са новим антитромбоцитним лековима (прасутрелом и тикагрелором) изгледа да не постоји. Данас се као PPI избора код болесника на DAPT препоручује пантопразол [15]. Лечење болесника на DAPT са ГИ тегобама или крварењем спада у домен заједничког рада гастроентеролога и кардиолога. Ендоскопија се сматра безбедном методом код особа које су хемодинамски стабилне.

НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

НСАИЛ су група лекова који смирују бол, нормализују повишену температуру и смирују запаљенску реакцију. Делују смањујући активност ензима циклооксигеназа (COX), које су важне за синтезу простагландина, а они су неопходни за настајање и одржавање запаљенске реакције. Активношћу ензима циклооксигеназе 1 (COX-1) стварају се простагландини битни за регулацију физиолошких функција организма (повећање протока крви кроз зид дигестивног тракта и лучење слузи која штити слузницу од нагризајућег деловања киселине у желуцу). Ензим циклооксигеназа 2 (COX-2) катализује настанак простагландина, који учествују у запаљенским реакцијама и изазивају бол. Већина НСАИЛ смањује активност и COX-2 и COX-1 ензима (неспецифични НСАИЛ). На тај начин НСАИЛ могу повећати ризик од крварења из ГИТ-а за два до четири пута [16, 17]. COX-2 селективни НСАИЛ (sCOX-2) подједнако добро смањују запаљење и бол као и неселективни НСАИЛ, али мање ремете заштиту слузнице ГИТ-а и тиме смањују учесталост крварења из ГИТ-а [18]. Ризик од ГИТ крварења се повећава уколико је полуживот лека дужи и уколико лек делује јаче антиагрегационо [19].

Фактори ризика за крварење из ГИТ-а су:

- животна доба (старије особе имају већу склоност ка крварењу из ГИТ-а)
- подаци о ранијем крварењу из ГИТ-а, пептичком улкусу и/или диспепсија

- употреба високих доза НСАИЛ
- истовремено узимање два НСАИЛ, или НСАИЛ и ASA, ОАК и кортикостероида
- *H. pylori* инфекција [20, 21].

Учесталост појединих фактора ризика за крварење из ГИТ-а у популацији особа које узимају НСАИЛ није подједнака за све факторе ризика. Пошто је остеоартритис (ОА) једна од најчешћих болести у популацији, а оболели веома често узимају НСАИЛ, подаци о учесталости појединих фактора ризика за крварење из ГИТ-а у популацији ових болесника су значајни. У узорку од 17.105 болесника са ОА [22], процентуална учесталост појединих фактора ризика за крварење из ГИТ-а је била: старост >60 година – 76,1%, диспепсија – 36,4%, НСАИЛ + аспирин – 21,4%, висока доза НСАИЛ – 20,3%, НСАИЛ + антикоагуланс – 12,6%, некомплицовани улкус – 12,4%, НСАИЛ + кортикостероид – 7,9%, компликовани улкус – 3,3%. У истој групи болесника са ОА, један фактор ризика је имало 27,5% болесника, два фактора ризика истовремено 37,4%, а три фактора ризика истовремено 20,2% болесника. Само 7,5% болесника из ове групе није имало ниједан фактор ризика за крварење из ГИТ-а, а 7,5% је имало четири или више фактора ризика истовремено.

На основу учесталости и врсте фактора ризика за крварење из ГИТ-а, болесници се деле у три групе: болесници са малим ризиком, болесници са умереним и великим ризиком од крварења.

Мали ризик од крварења имају болесници без गरेпоменутих фактора ризика за крварење из ГИТ-а.

Умерени ризик за крварење имају болесници са бар једним од следећих фактора ризика:

- старији од 60 година
- уз НСАИЛ узимају и малу дозу ASA
- уз НСАИЛ узимају и кортикостероиде
- имају податке о клинички испољеном пептичком улкусу
- имају податке о диспепсији
- узимају велику дозу НСАИЛ
- узимају два НСАИЛ

Високи ризик за крварење из ГИТ-а имају болесници који су раније крварили из ГИТ-а, или истовремено узимају НСАИЛ и ОАТ, или имају истовремено три фактора за умерени ризик од крварења [20].

Очекивана учесталост крварења за болеснике са ниским ризиком је 1,5 крварења на 100 болесник/година.

Код болесника са умереним ризиком, очекивана учесталост крварења је 1,5–10 крварења на 100 болесник/година, а за оне са великим ризиком очекује се >10 крварења на 100 болесник/година.

Особе млађе и средње животне доби, без фактора ризика за крварење из ГИТ-а су једине које имају мали ризик од крварења из ГИТ-а током узимања НСАИЛ.

МИНИМУМ И ОПТИМУМ ЗАШТИТЕ ПАЦИЈЕНАТА КОЈИ УЗИМАЈУ НСАИЛ

Крварење из активног улкуса

Ако је *Helicobacter pylori* (*Hp*) инфекција доказана, онда је ерадикација инфекције први корак, и то чим почне унос хране на уста. После ерадикације у складу са прихваћеном водичима добре праксе (*Maastricht IV*), наставља се и доза одржавања *PPI* у случају улкусне нише желуца, до ендоскопски потврђеног излечења.

Ако нема *Hp* инфекције, а постоји НСАИЛ као узрок, онда се саветује прекид НСАИЛ или замена не-селективног лека селективним *COX-2* инхибитором уз додавање *IPP* [23, 24].

Превенција развоја улкуса у току терапије НСАИЛ

Први корак је стратификација кардиоваскуларног (КВ) – велики и мали, и гастроинтестиналног (ГИ) ризика – мали, средњи и велики ризик (Табела 2).

Минимум заштите слузнице (Табела 3) подразумева две групе пацијената: ако је процењени ГИ ризик велики, онда у превенцији улкуса треба тестирати и лечити *Hp* инфекцију ако је има, елиминисати друге потенцијално штетне факторе и додати намању дозу *IPP* уз најмању потребну дозу НСАИЛ.

Ако је реч о крварењем улкусу, минимум заштите био би ерадикација *Hp* инфекције ако је има, забрана НСАИЛ ако је могуће, ако није, онда трајно *IPP* (ако је могуће неселективни НСАИЛ заменити селективним *COX-2* инхибитором).

Оптимална заштита слузнице (Табела 4) подразумева код малог КВ и ГИ ризика најмању дозу најмање улцерогеног лека, а код свих осталих категорија, и средњег и великог ризика, трајно узимање најмање дозе *PPI*.

Табела 2. Превенција улкуса изазваног нестероидним антиинфламаторним лековима
Table 2. Prevention of ulcer induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Кардиоваскуларни ризик Cardiovascular risk	Гастроинтестинални ризик Gastrointestinal risk		
	Мали Low	Средњи Medium	Велики High
Мали Low	Најмања доза најмање улцерогеног лека Lowest dose of the safest drug	НСАИЛ + ИПП NSAIDs + PPI	Сох-2 + ИПП Cox-2 + PPI
Велики High	НСАИЛ + ИПП NSAIDs + PPI	НСАИЛ + ИПП NSAIDs + PPI	Забрана НСАИЛ и Сох-2 NSAIDs and Cox-2 prohibited

ИПП – инхибитори протонске пумпе; Сох-2 – селективни инхибитори циклооксигеназе 2

PPI – proton pump inhibitors; Cox-2 – selective inhibitors of cyclooxygenase-2

Табела 3. Минимум заштите слузнице током коришћења нестероидних антиинфламаторних лекова
Table 3. Minimal gastroprotection during nonsteroidal anti-inflammatory drug use

Превенција ако је велики ГИТ ризик Gastroprotection with high risk	Ерадикувати <i>Helicobacter pylori</i> инфекцију, ако је има <i>Helicobacter pylori</i> eradication if bacteria is present
	Елиминисати друге штетне факторе Eliminate other adverse factors
	ИПП уз најмању довољну дозу НСАИЛ PPI with the smallest effective NSAID dose
Крварећи улкус Bleeding ulcer	Ерадикација <i>Helicobacter pylori</i> ако има инфекције <i>Helicobacter pylori</i> eradication if bacteria is present
	Елиминисати друге штетне факторе Eliminate other adverse factors
	Прекид НСАИЛ, а ако мора да се узима, онда ИПП стално (ако може COX-2 уместо неселективних НСАИЛ) Discontinue NSAID, but if necessary then PPI continuously (if feasible Cox-2 instead of non-selective NSAIDs)

Табела 4. Оптимум заштите слузнице током коришћења нестероидних антиинфламаторних лекова
Table 4. Optimal gastroprotection during nonsteroidal anti-inflammatory drug use

Мали ризик Low risk	Најмања доза најмање улцерогеног лека Lowest dose of the safest drug
Средњи и велики ГИТ ризик Medium and high risk	Ерадикација <i>Helicobacter pylori</i> инфекције, ако је има <i>Helicobacter pylori</i> eradication if infection is present
	Елиминисати друге штетне факторе Eliminate other adverse factors
	ППИ уз најмању довољну дозу НСАИЛ PPI with the smallest effective NSAID dose
Крварећи улкус Bleeding ulcer	Ерадикација <i>Helicobacter pylori</i> инфекције, ако је има <i>Helicobacter pylori</i> eradication if infection is present
	Елиминисати друге штетне факторе Eliminate other adverse factors
	Прекид НСАИЛ, а ако је неопходно да се узима, онда ИПП стално (ако може COX-2 уместо неселективних НСАИЛ) Discontinue NSAID, but if necessary then PPI continuously (if feasible Cox-2 instead of non-selective NSAIDs)

КОРТИКОСТЕРОИДИ

Кортикостероиди (КС) су група лекова са широким применом у различитим гранама медицине. Иако се ови лекови користе деценијама, још увек постоје недоумице да ли су и у којој мери кортикостероиди улцерогени.

Резултати метаанализа које су имале за циљ да процене улцерогеност лекова из групе кортикостероида су контроверзни [25, 26]. Месер и сарадници су показали да терапија КС повећава ризик за настанак улкуса 2,3 пута и 1,5 пута ризик за крварење из улкуса [25]. Кон и сарадници су показали да инциденца улкуса није битно повећана у току терапије КС [26]. Различит резултат ових метаанализа вероватно је последица разлика у критеријумима за укључивање пацијената у студије на основу којих је рађена метаанализа.

Најчешће индикације за КС терапију у групи пацијената са ГИТ крварењем су артритис у 25%, хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) у 17% и бронхијална астма у 14% случајева.

Инциденца улкуса и ризик за крварење директно зависе од дозе кортикостероида [26]. У току терапије ниским и средњим дозама КС ризик за крварење из ГИТ повећан је 1,6, а у току терапије високим дозама КС 3,3 пута. Истовремена употреба КС и НСАИЛ повећава ризик за крварење из ГИТ четири пута у току лечења ниским, а чак 12 пута у току лечења високим дозама КС. Уколико пацијенти уз ниске дозе КС користе и мале дозе ASA, не повећава се ризик за крварење

из ГИТ, али високе дозе КС уз ниску дозу ASA носе 4,43 пута већи ризик за крварење из ГИТ-а [4].

Фактори ризика за крварење код пацијената на терапији кортикостероидима су:

- високе терапијске дозе кортикостероида
- истовремена употреба кортикостероида са једним или више лекова из групе нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ), аспирина (ASA), селективних инхибитора преузимања серотонина (SSRI) и/или оралних антикоагуланаса (OAT)
- анамнестички податак о ранијем улкусу гастродуоденума и/или крварењу из ГИТ-а

МИНИМАЛНА И ОПТИМАЛНА ПРЕПОРУКА ЗА ГАСТРОПРОТЕКЦИЈУ У ТОКУ ТЕРАПИЈЕ КС

Гастропротекцију треба да добију пацијенти:

- који су крварили или имали улкус
- на високим дозама КС
- који уз КС користе још један или више лекова из групе: НСАИЛ, ОАК, SSRI, као и ASA или клопидогрел

Гастропротекција се даје онолико дуго колико се узима КС терапија, а за гастропротекцију се користи искључиво лек из групе PPI.

Проблем ерадикације *Hp* инфекције пре започињања кортикостероидне терапије није обухваћен Мастрихт консензусом [10]. Вероватно се треба водити чињеницом да код пацијената са ранијим улкусом и крварењем

из улкуса гастродуоденума, независно од употребе кортикостероида, постоји индикација за ерадикацију инфекције. *Нр* је независан фактор ризика за настанак улкуса гастродуоденума, те као такав највероватније може само потенцирати улцерогеност кортикостероида. Са друге стране, дуготрајна терапија лековима из групе *IPP* повезана је са настанком атрофичног гастритиса и код тих пацијената индикувана је ерадикација инфекције по Мастрихт IV консензусу [10].

ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНСИ

Крварења у току терапије ОАК лековима најчешће су порекла ГИТ-а (41%) и уринарног тракта (14%) [27].

У половини случајева крварења у току *OAT* су тзв. *велика крварења* (енгл. *major bleed*). Просечна дужина хоспитализације ових пацијената је чак 23 дана, а морталитет 10% у току епизоде *великог крварења*. По поновном увођењу *OAT*, један од 12 пацијената ће поново крварити [27]. У 58% случајева крварења лезија је пептички улкус, док су у 42% случајева крварења другога порекла [27]. Употреба већег броја улцерогених лекова повећава ризик за крварење из ГИТ-а.

Показано је да је ризик за поновну епизоду крварења могуће смањити тако што ће *INR* бити редовно и стриктно контролисан тако да буде у терапијском опсегу. Такође је неопходно пре поновног увођења *OAT* ендоскопски верификовати растањање улкуса [28].

Фактори ризика за крварење код пацијената који започињу или су на хроничној терапији оралним антикоагулансима су:

- претходно крварење из ГИТ-а
- старост (особе старости изнад 65–70 година имају пет пута већи ризик за крварење)
- Истовремена употреба антиагрегационе терапије или лекова из група *КС*, *НСАИЛ*, *SSRI*
- *Нр* инфекција
- женски пол
- *CYP2C9* и/или *VKORC1* генски полиморфизам
- високе дозе *OAT* (*INR* > 4.5)
- нестабилан *INR* (*TTR* < 60%, *TTR* – *time in therapeutic range*)
- коморбидитет (*HTA*, болести јетре, бубрега, *СМР*, малигнитет)

Ризик је кумулативно већи што је присутно више фактора ризика [29].

ОПТИМАЛНА ПРЕПОРУКА ЗА ГАСТРОПРОТЕКЦИЈУ У ТОКУ ОАК

Гастропротекцију треба да добију пацијенти:

- са макар једним фактором ризика
- старији од 65 година
- са нестабилним *INR*-ом
- у току првих 90 дана *OAT*

МИНИМАЛНА ПРЕПОРУКА ЗА ГАСТРОПРОТЕКЦИЈУ У ТОКУ ОАК

Гастропротекцију треба да добију пацијенти:

- који су крварили или имали улкус
- који уз *OAT* користе и још један или више лекова из група *НСАИЛ*, *КС*, *SSRI* или антиагрегационих лекова

За профилаксу се користе искључиво лекови из групе *PPI*, а лекови се дају све време док се узима ОАК. Мастрихт консензус за дијагностику и лечење *Нр* инфекције не доноси јасне препоруке за пацијенте на оралној антикоагулантној терапији. Мастрихт консензус [10], са друге стране, јасно дефинише да дуготрајна терапија инхибитором протонске пумпе представља индикацију за ерадикациону терапију.

СЕЛЕКТИВНИ ИНХИБИТОРИ ПРЕУЗИМАЊА СЕРОТОНИНА

SSRI користе се у лечењу депресије, булимije и опсесивно-компулзивних поремећаја. Механизам којим *SSRI* повећавају ризик за крварење из ГИТ-а укључује пораст киселе желудачне секреције у току употребе *SSRI* и антагонистички утицај на агрегацију тромбоцита. Сматра се да пацијенти који узимају лекове из групе *SSRI* имају низак апсолутни ризик за крварење из ГИТ-а [30]. Истовремена употреба *НСАИЛ* уз *SSRI* повећава ризик за крварење из ГИТ-а осам пута, а уколико пацијент поред *НСАИЛ* узима и салицилате уз *SSRI*, ризик за крварење из ГИТ-а повећава се 28 пута [31]. Уколико пацијент узима инхибитор протонске пумпе у циљу гастропротекције, ризик за крварење из ГИТ-а у току терапије *SSRI* смањује на ниво ризика у здравој популацији. Истовремена употреба оралне антикоагулантне терапије и *SSRI* повећава ризик од *велике епизоде* крварења за 4,4 пута [32].

Табела 5. Фактори ризика за крварење из гастроинтестиналног тракта (ГИТ) код пацијената на терапији селективним инхибиторима преузимања серотонина

Table 5. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in patients taking SSRI drugs

Фактор ризика Risk factor	Релативни ризик у односу на пацијенте који не узимају <i>SSRI</i> Relative risk compared with patients not taking SSRI
<i>Helicobacter pylori</i>	2.73
Мушки пол Males	1.15
Старост Advanced age	1.26
НСАИЛ NSAIDs	3.91
АСК ASA	3.00
Раније дијагностикован улкус Previous ulcer	7.31
Претходна епизода крварења из ГИТ Previous gastrointestinal bleeding	3.01

Примена SSRI и антиагрегационе терапије, у случају монотерапије клопидогрелом повећава ризик за крварење из ГИТ-а за 1,54 пута, док двојна антиагрегациона терапија (аспирин и клопидогрел) уз SSRI носи ризик од 1,57 пута. [33]

Фактори ризика за крварење код пацијената који започињу или су на хроничној терапији SSRI [34] приказани су у табели 5.

МИНИМАЛНА ПРЕПОРУКА ЗА ГАСТРОПРОТЕКЦИЈУ У ТОКУ ТЕРАПИЈЕ ЛЕКОВИМА ИЗ ГРУПЕ SSRI

Гастропротекцију треба да добију пацијенти:

- који су крварили или имају улкус
- који уз SSRI користе још и један или више лекова из група НСАИЛ, ОАК, КС, антиагрегационих лекова

ОПТИМАЛНА ПРЕПОРУКА ЗА ГАСТРОПРОТЕКЦИЈУ У ТОКУ ТЕРАПИЈЕ ЛЕКОВИМА ИЗ ГРУПЕ SSRI

Гастропротекцију треба да добију пацијенти:

- сви са макар једним фактором ризика

- сви са поремећајима микроциркулације (дијабетес, хипертензија)

За гастропротекцију се искључиво користе лекови из групе PPI, а примена траје све док се узимају SSRI.

Мастрихт консензус за дијагностику и лечење *Helicobacter pylori* инфекције не доноси јасне препоруке за пацијенте на терапији SSRI [10]. У одлуци о ерадикацији инфекције треба се водити принципима који су објашњени у поглављу о оралним антикоагулансима и кортикостероидима.

ЗАКЉУЧАК

Неки од данас најчешће примењиваних лекова: антиреуматици, антиагрегациони лекови, орални антикоагулантни лекови и антидепресиви повећавају ризик од крварења у гастроинтестиналном тракту и веома су значајан разлог јатрогеног морталитета и морбидитета. Присуство симптома (диспепсија, рефлукс) није предиктор гастроинтестиналних компликација, па се превентивне мере морају спроводити код свих пацијената који имају одговарајуће факторе ризика. У већини индикација превенција крварења се спроводи леком из групе инхибитора протонске пумпе, а приликом избора лека треба обратити пажњу на конкомитантну терапију због потенцијалних интеракција.

ЛИТЕРАТУРА

- Hreinsson JP, Kalaitzakis E, Gudmundsson S, Björnsson ES. Upper gastrointestinal bleeding: incidence, etiology and outcomes in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol.* 2013; 48:439–47. [DOI: 10.3109/00365521.2012.763174] [PMID: 23356751]
- Rosenstock SJ, Møller MH, Larsson H, Johnsen SP, Madsen AH, Bendix J, et al. Improving Quality of Care in Peptic Ulcer Bleeding: Nationwide Cohort Study of 13,498 Consecutive Patients in the Danish Clinical Register of Emergency Surgery. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108:1449–1457. [DOI: 10.1038/ajg.2013.162] [PMID: 23732464]
- Ahsberg K, Hoglund P, Kim WH, von Holstein CS. Impact of aspirin, NSAIDs, warfarin, corticosteroids and SSRIs on the site and outcome of non-variceal upper and lower gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45:1404–15. [DOI: 10.3109/00365521.2010.510567] [PMID: 20695720]
- Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation.* 2011; 123:1108–15. [DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.973008] [PMID: 21357821]
- Sokić-Milutinović A, Krstić M, Popović D, Mijalković N, Djuranović S, Culafić Dj. Role of *Helicobacter pylori* infection and use of NSAIDs in the etiopathogenesis of upper gastrointestinal bleeding. *Acta Chir Jugosl.* 2007; 54(1):51–62. [DOI: 10.2298/ACIO7010515] [PMID: 17633863]
- Popović D, Stanković-Popović V, Jovanović I, Krstić M, Djuranović S, Mijalković N, et al. Endoscopic haemostasis of bleeding duodenal ulcer. *Acta Chir Jugosl.* 2007; 54(1):145–50. [DOI: 10.2298/ACIO701145P] [PMID: 17633876]
- van Soest EM, Valkhoff VE, Mazzaglia G, Schade R, Molokhia M, Goldstein JL, et al. Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases. *Gut.* 2011; 60:1650–1659. [DOI: 10.1136/gut.2011.239848] [PMID: 21636644]
- 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; 119:624–38. [DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.10.039] [PMID: 16887404]
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2008; 118:1894–909. [DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087] [PMID: 18836135]
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut.* 2012; 61:646–664. [DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084] [PMID: 22491499]
- Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chu WM, Chan P, Ling YH, et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology.* 2010; 138:82–8. [DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.063] [PMID: 19837071]
- Chan FK, Ching JY, Suen BY, Tse YK, Wu JC, Sung JJ. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology.* 2013; 144:528–535. [DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.038] [PMID: 23333655]
- Wallace MC, Rankin J, Forbes GM. Acute gastrointestinal bleeding after percutaneous coronary intervention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012; 6:211–221. [DOI: 10.1586/egh.11.104] [PMID: 22375526]
- Lanas P, Polo-Tomas P, Casado-Arroyo R. The aspirin cardiovascular/gastrointestinal risk calculator – a tool to aid clinicians in practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37:738–748. [DOI: 10.1111/apt.12240] [PMID: 23413984]
- Drepper MD, Spahr L, Frossard JL. Clopidogrel and proton pump inhibitors – where do we stand in 2012. *World J Gastroenterol.* 2012; 18:2161–71. [DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2161] [PMID: 22611308]
- Garcia Rodriguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology.* 2007; 132:498–506. [DOI: 10.1053/j.gastro.2006.12.007] [PMID: 17258728]
- Scheiman J, Hindley C. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther.* 2010; 32: 667–677. [DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.04.009] [PMID: 20435236]

18. Chang C, Chen H, Lin J, Kuo C, Shau W, Lai M. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-cross-over study in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20:763–71. [DOI: 10.1002/pds.2140] [PMID: 21618340]
19. Peskar B. Role of cyclooxygenase isoforms in gastric mucosal defence. *J Physiol Paris.* 2001; 9:3–9. [DOI: 10.1016/S0928-4257(01)00003-1] [PMID: 11595412]
20. Lanas A, Hunt R. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med.* 2006; 38:415–28. [DOI: 10.1080/07853890600925843] [PMID: 17008305]
21. Chan FK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19:1051–61. [DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.01935.x] [PMID: 15142194]
22. Lanas A, Garcia-Tell G, Armada B, Oteo-Alvaro A. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. *BMC Medicine.* 2011; 9:38. [DOI: 10.1186/1741-7015-9-38] [PMID: 21489310]
23. Gargallo CJ, Lanas A. Is NSAIDs-related gastrointestinal damage preventable? *J Dig Dis.* 2013; 14[2]:55–61. [DOI: 10.1111/1751-2980.12019] [PMID: 23216831]
24. Masclee GMC, Valkhoff VE, van Soest EM, Schade R, Mazzaglia G, Molokhia M, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors or nonselective NSAIDs plus gastroprotective agents: what to prescribe in daily clinical practice? *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38:178–89. [DOI: 10.1111/apt.12348] [PMID: 23710837]
25. Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H Jr, Chalmers TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med.* 1983; 309:21–4. [DOI: 10.1056/NEJM198307073090105] [PMID: 6343871]
26. Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med.* 1976; 294[9]:473–9. [DOI: 10.1056/NEJM197602262940905] [PMID: 173997]
27. Guerrouj M, Uppal CS, Alklabi A, Douketis JD. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31:419–23. [DOI: 10.1007/s11239-010-0536-7] [PMID: 21181236]
28. Lee SJ, Shin DH, Hwang HJ, Kim JY, Pak HN, Lee MH, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with previous ulcer on oral anticoagulation therapy. *Am J Cardiol.* 2012; 110[3]:373–7. [DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.036] [PMID: 22516526]
29. Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World J Cardiol.* 2011; 3[11]:351–8. [DOI: 10.4330/wjc.v3.i11.351] [PMID: 22125670]
30. De Abajo FJ. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients. *Drugs Aging.* 2011; 28[5]:345–67. [DOI: 10.2165/11589340-000000000-00000] [PMID: 21542658]
31. Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT, Hansen JM, Hallas J. An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7[12]:1314–21. [DOI: 10.1016/j.cgh.2009.08.019] [PMID: 19716436]
32. Cochran KA, Cavallari LH, Shapiro NL, Bishop JR. Bleeding incidence with concomitant use of antidepressants and warfarin. *Ther Drug Monit.* 2011; 33[4]:433–8. [DOI: 10.1097/FTD.0b013e318224996e] [PMID: 21743381]
33. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *CMAJ.* 2011; 183[16]:1835–43. [DOI: 10.1503/cmaj.100912] [PMID: 21948719]
34. Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Møller Hansen J, Wildner-Christensen M, Touborg Lassen A, Hallas J. Helicobacter pylori and risk of upper gastrointestinal bleeding among users of selective serotonin reuptake inhibitors. *Scand J Gastroenterol.* 2011; 46(9):1039–44. [DOI: 10.3109/00365521.2011.580100] [PMID: 21554164]

Recommendation for gastroprotection in gastrointestinal bleeding prevention

Nemanja Damjanov¹, Vladan Vukčević², Miodrag Krstić³, Tomica Milosavljević³, Ivica Jeremić¹, Aleksandra Sokić-Milutinović³

¹Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia;

²Clinical Center of Serbia, Clinic for Cardiovascular Disease, Belgrade, Serbia;

³Clinical Center of Serbia, Clinic for Gastroenterology and Hepatology, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Incidence of gastrointestinal bleeding in most populations is about 1 per 1,000 inhabitants. More than 65% of all bleeding episodes are associated with drug use. The most often involved are non-steroidal antiinflammatory drugs and low doses of acetyl-salicylic acid. The mortality within the first month after the bleeding episode is about 10–12%, and has not significantly changed in the last decade. Therefore, bleeding prevention is

of major importance. Appropriate selection of patients, proper drug choice, application of lowest efficient doses of potentially ulcerogenic drugs, and use of drugs that inhibit gastric acid secretion remain cornerstone preventive measures of gastrointestinal bleeding.

Keywords: gastrointestinal bleeding; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; gastric acid

Примљен • Received: 03/06/2015

Ревизија • Revision: 13/10/15

Прихваћен • Accepted: 01/04/2016