

## ПРОПРАТНА МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЈА КРВАРЕЊА ИЗ УЛКУСА ЖЕЛУЦА ИЛИ ДУОДЕНУМА

Слободан Јанковић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

## ADJUVANT DRUG THERAPY OF BLEEDING FROM GASTRIC OR DUODENAL ULCER

Slobodan Janković

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Примљен/Received: 1.1.2015.

Прихваћен/Accepted: 5.2.2015.

### САЖЕТАК

Око 40 на сваких 100 000 становика у свим старосним групама сваке године прокрвари из улкуса желуца или дуоденума. Смртност ових пацијента је и даље висока, између 8 и 10%, без обзира на сталан напредак у модалитетима лечења. Код пацијената који крваре из улкуса треба што пре урадити ендоскопију и спровести директну локалну хемостазу механичким, хемијским или термичким методама. Док пацијент чека на ендоскопију треба почети са интравенском применом високих доза блокатора протонске пумпе, која се наставља до истека 72 сата од њеног увођења. Примена еритромицина око сат времена пре ендоскопије повећава видљивост унутрашњости желуца и олакшава ендоскопску терапију. Интравенску примену блокатора протонске пумпе треба наставити оралним препаратима истих лекова током 7 недеља, и уколико је пацијент позитиван на *Helicobacter pylori*, спровести ерадикациону терапију. За успешно излечење и превенцију поновног крварења неопходни су оптимални избор, распоред примене и дозирање лекова који прате ендоскопску дијагностику и терапију.

**Кључне речи:** пептички улкус, крварење, блокатори протонске пумпе, прокинетичи

### ABSTRACT

Around 40 persons from each 100,000 inhabitants of all ages suffer every year from gastric or duodenal bleeding ulcer. These patients still have high mortality, between 8 and 10%, regardless of constant advancement of the treatment modalities. The patients with bleeding ulcer should be subjected to endoscopy as soon as possible and local hemostasis should be made by mechanical, chemical or thermic methods. While the patient is waiting for endoscopy, an intravenous infusion of a proton pump inhibitor in high-doses should be started, and then continued for 72 hours. Intravenous administration of erythromycin about an hour before endoscopy increases visibility within the stomach and facilitates endoscopic therapy. The intravenous infusion of proton pump inhibitors should be continued by oral administration of the same drugs during the next 7 weeks, and the patient positive to *Helicobacter pylori* should receive eradication therapy. In order to achieve successful cure and to prevent bleeding relapse it is of utmost importance to make optimal choice, timing and dosing of drugs that accompany endoscopic diagnostics and therapy.

**Контакт:** Слободан Јанковић

Факултет медицинских наука, Светозара Марковића 69, Крагујевац, 34000  
e-mail: slobnera@gmail.com

**Key Words:** peptic ulcer, bleeding, proton pump inhibitors, prokinetics

## УВОД

Акутно крварење из пептичког улкуса је озбиљна компликација чија је инциденција око 40 на 100 000 становника у свим старосним групама, али расте на чак 180 на 100 000 становника када су у питању особе старије од 65 година. И поред савремених метода лечења, болничка смртност пацијената са крварењем из улкуса желуца или дуоденума се и даље креће између 8 и 10% чак и у најразвијенијим земљама попут Канаде<sup>1</sup>. Кључан дијагностичко-терапијски поступак код крварења из улкуса је рана гастродуоденоскопија (у року од 24 сата од момента настанка крварења) саевентуалним директним заустављањем крварења помоћу једне од три методе: ињекција (вазоконстриктора, склерозантних средстава или ткивних лепака као што је фибрински лепак), механичка хемостаза (подвезивање или постављање клипсева, тј. малих штипаљки) и термичка хемостаза (електрокоагулација). Потребу за ендоскопијом иначе процењујемо на основу Глазгов-Блечфорд скорa (енгл. Glasgow Blatchford) који се формира на основу следећих параметара: концентрације хемоглобина и урее, систолног притиска, пола, и присуства или одсуства тахикардије, мелене, синкопе, обољења јетре или инсуфицијенције срца. Ако је скор већи од један, такав пацијент се сматра високоризичним и неопходна му је ендоскопија. Пратећа медикаментозна терапија се може поделити на примену лекова пре и после ендоскопије; њен значај је велики, јер добро изабрана и прецизно дозирана терапија у ове две фазе лечења у великој мери утиче на потребу за применом метода локалне хемостазе током ендоскопије или на крајње исходе лечења, тј. на ризик од хируршке интервенције и на смртни исход<sup>2</sup>. Циљ овог кратког прегледа је да прикаже најновија сазнања везана за примену лекова у лечењу крварења из пептичког улкуса.

## ПРЕ-ЕНДОСКОПСКА ТЕРАПИЈА

Уз примену лекова у ужем смислу, неопходно је кориговати хематолошке поремећаје код пацијента, уколико постоје. Ако је услед крварења настала анемија, треба је кориговати трансфузијама пуне крви или еритромасе, али само ако је вредност хемоглобина мања од 70 g/L. Надокнада крви код виших вредно-

сти хемоглобина не смањује значајно смртност ових болесника ни потребу за хируршком интервенцијом, тако да је већина стручних публикација не препоручује<sup>3</sup>. Уколико је ИНР продужен изнад 1,5 треба га кориговати применом свеже замрзнуте плазме или препарата фактора коагулације<sup>4</sup>, а ако је број тромбоцита мањи од  $50 \times 10^9 /L$ , требало би га кориговати применом трансфузија тромбоцита. Остаје отворено питање шта треба чинити код пацијената који се налазе на терапији новим оралним антикоагулансима (дабигатран и ривароксабан), јер још увек нема клиничких студија које би указале да ли је примена свеже замрзнуте плазме или фактора коагулације код њих делотворна<sup>5</sup>.

## Примена блокатора протонске пумпе пре ендоскопије

Блокатори протонске пумпе (омепразол, пантопризол, есомепразол и други) се везују ковалентним везама за водоник-калијум пумпу (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФ-аза) на мембрани паријеталних ћелија желудачне слузокоже, смањују њену активност и доводе до пада киселости желудачног садржаја. Смањена киселост олакшава формирање и стабилизацију тромба у крвном суду из кога пацијент крвари, што доприноси престанку крварења и убрзава излечење. Иницијална примена блокатора протонске пумпе не утиче на смртност пацијената са крварењем из пептичког улкуса, као ни на потребу за хируршком интервенцијом или на учесталост поновног крварења. Међутим, таква примена блокатора протонске пумпе је ипак корисна, јер смањујући интензитет крварења из улкуса смањује потребу за ендоскопском терапијом. Потребу за применом неке од метода локалне хемостазе током ендоскопије иначе процењујемо на основу Форестовог скорa (први степен – активно крварење из крвног суда на бази улкуса, други степен – ендоскопски знаци недавног крварења из улкуса, трећи степен – нема ендоскопских знакова скорог крварења); уколико је у питању први степен или ако се на бази улкуса види огољени крвни суд, локалне хемостатске мере треба применити<sup>6</sup>. Корисност пре-ендоскопске примене блокатора протонске пумпе је показана у клиничкој студији са омепразолом, који је примењен интравенски у виду болус ињекције од 80 милиграма, а затим као континуирана инфузија 8 милиграма на сат<sup>7</sup>.

### **Примена прокинетики пре ендоскопије**

Еритромицин је макролидни антибиотик који осим антибактеријског дејства делује прокинетики, јер активира мотилинске рецепторе у гастроинтестиналном тракту. Ако се примени само једна доза еритромицина од 3 mg/kg интравенски током 20 до 30 минута, око један сат пре ендоскопије, сам ендоскопски преглед и интервенција ће бити умногоме олакшани. Услед убрзаног пражњења желуца, еритромицин ће створити оптималне услове за визуализацију улкуса и крвног суда из кога пацијент крвари, па ће и локална хемостаза (ако је потребна) бити лакше изведена. Клиничке студије су показале да еритромицин скраћује трајање ендоскопије и смањује потребу за поновном ендоскопијом, па чак и скраћује хоспитализацију<sup>8</sup>.

### **ПОСТ-ЕНДОСКОПСКА ТЕРАПИЈА**

После успостављања хемостазе ендоскопским методама или после спонтане хемостазе коју смо потврдили ендоскопијом треба довољно дуго обезбедити смањену киселост желудачног садржаја како би се омогућило одржање тромба и његова организација, а затим и зарастање улкуса. Поред антисекреторне терапије, уколико је доказано присуство *Helicobacter-a pylori*, треба спровести његову ерадикацију, јер је показано да се тада учесталост поновног крварења из улкуса значајно смањује<sup>9</sup>.

### **Примена блокатора протонске пумпе после ендоскопије**

Блокатори протонске пумпе се обавезно примењују после ендоскопије код пацијената са крварењим пептичким улкусом, јер је показано да су ефикаснији од плацеба и од блокатора хистаминских H<sub>2</sub> рецептора у погледу смањења учесталости поновног крварења, поновне ендоскопске терапије и хитних хируршких интервенција<sup>10</sup>. Док постоји јасно слагање у литератури да су блокатори протонске пумпе неопходни, има опречних мишљења када је у питању њихово дозирање. Систематски прегледни чланак који је обухватио највише клиничких студија<sup>10</sup> је показао да примена блокатора протонске пумпе у високим дозама парентералним путем има боље резултате од ниских доза код пацијената са високим ризиком од поновног крварења (на ендоскопији је било виђено активно крварење из крвног суда, или је присутан огољени крвни суд на бази улкуса, или постоје знаци

недавног крварења из улкуса), док су код пацијената са ниским ризиком (чиста база улкуса, равна пигментирана тачка) делотворне и ниске дозе<sup>11</sup>. Високе дозе есомепразола подразумевају примену интравенске инфузије од 80 mg током пола сата, а затим континуирану интравенску инфузију Ф8 mg/h током 72 сата<sup>12</sup>. Потпуно су исти високодозни режими пантопразола<sup>13</sup> и омепразола<sup>14</sup>. Нискодозни режим значи да се ови блокатори протонске пумпе примењују као интравенска инфузија од 40 mg током пола сата, а затим као континуирана интравенска инфузија 4 mg/h током 72 сата<sup>13</sup>.

У Србији је осим омепразола, есомепразола и пантопразола регистрован још један блокатор протонске пумпе, рабепразол, али само у облику за оралну примену. Недавно је спроведена клиничка студија<sup>15</sup> која је упоредила високе дозе орално примењеног рабепразола (20 милиграма на 12 сати, током 72 сата) са високим дозама интравенски примењеног омепразола (80 милиграма болус, потом 8 милиграма на сат током 72 сата) код 104 пацијента са крварењим улкусом, после спроведене ендоскопије која је показала висок ризик од поновног крварења. Два третмана се нису разликовала у погледу морталитета, учесталости поновног крварења и учесталости хитне хируршке интервенције.

За сада нема доказа да би продужена интравенска терапија блокаторима протонске пумпе утицала значајно на учесталост поновног крварења из улкуса, али неки аутори сматрају да је примена и до 7 дана оправдана код пацијената са значајним коморбидитетима<sup>14</sup>. У сваком случају, после завршетка интравенске примене пацијенти треба да пређу на оралну терапију блокаторима протонске пумпе која треба да траје наредних 7 недеља. У том периоду, уколико је пацијент позитиван на *Helicobacter pylori*, спроводи се класична трострука ерадикациона терапија где се блокатору протонске пумпе додају још два антибиотика, најчешће амоксицилин и кларитромицин, током 2 недеље.

Често су пацијенти који су прокрварили из улкуса у моменту крварења били на антиагрегационој терапији са ацетилсалицилном киселином. Примена аспирина се прекида одмах по постављању дијагнозе крварења, али се затим наставља око 7-10 дана касније, јер је показано да се учесталост поновног крварења не повећава, али да се морталитет због кардиоваскуларних компликација пове-

ћава око 10 пута ако се аспирин не уведе поново<sup>2,9</sup>.

### **Лекови за које је показано да нису ефикасни у лечењу крварења из пептичког улкуса**

Соматостатин и његов аналог октреотид не треба рутински користити у лечењу крварења из пептичког улкуса, јер су они инфериорнији када се упореде са блокаторима протонске пумпе, а њихово додавање блокаторима не мења ништа значајно у погледу ризика од поновног крварења или хируршке интервенције. Слично је потврђено и за антифибринолитички лек транексамичну киселину, тако да ни тај лек не треба рутински примењивати у лечењу крварећег улкуса<sup>16,17</sup>.

### **ЗАКЉУЧАК**

Примена лекова који прате ендоскопску дијагностику и терапију крварећег пептичког улкуса има за циљ стварање повољне средине прво за саму ендоскопску интервенцију, а онда за тромбозу и потом везивну организацију крвног суда одакле пацијент крвари. Прокинетици омогућавају добру видљивост за извођење ендоскопске интервенције, а блокатори протонске пумпе снижену киселост желудачног садржаја која омогућава несметан процес тромбозирања крвног суда и престанак крварења.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Quan S, Frolkis A, Milne K, Molodecky N, Yang H, Dixon E, Ball CG, Myers RP, Ghosh S, Hilsden R, van Zanten SV, Kaplan GG. Upper-gastrointestinal bleeding secondary to peptic ulcer disease: Incidence and outcomes. *World J Gastroenterol* 2014;20(46):17568-77.
2. Al Dhahab H, McNabb-Baltar J, Al-Taweel T, Barkun A. State-of-the-art management of acute bleeding peptic ulcer disease. *Saudi J Gastroenterol* 2013;19(5):195-204.
3. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21.
4. Ogawa S, Szlam F, Ohnishi T, Molinaro RJ, Hosokawa K, Tanaka KA. A comparative study of prothrombin complex concentrates and fresh frozen plasma for warfarin reversal under static and flow conditions. *Thromb Haemost* 2011;106:1215-23.
5. Dumkow LE, Voss JR, Peters M, Jennings DL. Reversal of dabigatran-induced bleeding with a prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69(19):1646-50.
6. Kim SY, Hyun JJ, Jung SW, Lee SW. Management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Endosc* 2012;45(3):220-3.
7. Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding - a national clinical guideline No 105, September 2008. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign105.pdf>, [Last accessed: 1.1.2015.]
8. Bai Y, Guo JF, Li ZS. Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(2):166-71.
9. Sheasgreen C, Leontiadis GI. Recent advances on the management of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Gastroenterol* 2013;26(3):191-197.
10. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. WITHDRAWN: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(5):CD002094.
11. Holster IL, Kuipers EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2012;18(11):1202-7.
12. Sung JJ, Suen BY, Wu JC, Lau JY, Ching JY, Lee VW, Chiu PW, Tsoi KK, Chan FK. Effects of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic therapy. *Am J Gastroenterol* 2014;109(7):1005-10.
13. Masjedizadeh AR, Hajiani E, Alavinejad P, Hashemi SJ, Shayesteh AA, Jamshidian N. High Dose versus Low Dose Intravenous Pantoprazole in Bleeding Peptic Ulcer: A Randomized Clinical Trial. *Middle East J Dig Dis* 2014;6(3):137-43.
14. Cheng HC, Sheu BS. Intravenous proton pump inhibitors for peptic ulcer bleeding: Clinical benefits and limits. *World J Gastrointest Endosc* 2011;3(3):49-56.
15. Kim HK, Kim JS, Kim TH, Kim CW, Cho YS, Kim SS, Chae HS, Han SW, Park YW, Son HS, Min JY, Cho GJ, Bag JS, Choi SO. Effect of high-dose oral rabeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:317125.
16. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003;139:843-57.
17. Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD006640.